

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

192^{N°}

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile-Marie-Raymonde-Julienne JORGER

Née le 18 janvier 1909, à Calais (P.-de-C.)

**Contribution à l'Étude
d'un nouveau dérivé intra-musculaire
de l'Arsénobenzol**

Président de Thèse : M. le Professeur TANON.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, ÉDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

**Contribution à l'Étude
d'un nouveau dérivé intra-musculaire
de l'Arsénobenzol**

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Odile-Marie-Raymonde-Julienne JORGER

Née le 18 janvier 1909, à Calais (P.-de-C.)

**Contribution à l'Étude
d'un nouveau dérivé intra-musculaire
de l'Arsénobenzol**

Président de Thèse : M. le Professeur TANON.

PARIS

E. LE FRANÇOIS, ÉDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	PROUST.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BESANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PiETTE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	LÉON BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiâtr.	LAROCHE Guy. Pathologie médicale.
BÉNARD Henri. Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expériment.
BERNARD Et... Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale
BOULIN Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
BROCQ Pathologie chirurgicale	LÉVY-VALENSI... Neurologie et Psychiâtr.
BULLIARD Histologie.	MOREAU Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale
CHABROL Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	OBERLING Anatomie pathologique.
DOGNON Physique.	PETIT-
DONZELOT Pathologie médicale.	OUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
FEY Urologie.	PIÉDELÈVRE .. Médecine légale.
GALLIARD Parasitologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL Bactériologie.	QUÉNU Pathologie chirurgicale
GATELLIER ... Pathologie chirurgicale	RICHEL Physiologie.
DE GAUDART	SANNIÉ Chimie biologique.
D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale	SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
GAYET Physiologie.	SÉZARY Dermatologie et syphi-
GIROUD Histologie.	ligraphie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.	TROISIER Pathologie expériment.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VALLÉRY-RADOT
HUGUENIN Anatomie pathologique.	(Pasteur) .. Pathologie médicale.
JOANNON Hygiène.	VELTER Ophtalmologie.
LABBÉ Henri.. Chimie biologique.	VIGNES Obstétrique.
LACOMME Obstétrique.	WILMOTH Pathologie chirurgicale
LANTUÉJOUL .. Obstétrique.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
AGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NÈVEU-LEMAIRE Parasitologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
CHIRAY		LE LORIER ...	
DUVOIR		LÉVY-SOLAL ..	
BASSET		METZGER	
HEITZ-BOYER ..	} Clinique chirurgicale.		
MOCQUOT			
SCHWARTZ ...			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agr.	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD ...	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA SŒUR

A Monsieur PAUL KIRCHACKER

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le PROFESSEUR TANON

*Qui nous a fait l'honneur de bien vouloir
accepter la présidence de cette thèse.*

A Monsieur le PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUNEYRAT

Avec notre profonde admiration.

A Monsieur le DOCTEUR MILIAN

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et à qui nous tenons à exprimer notre
reconnaissance pour ses inoubliables le-
çons cliniques.*

A Monsieur le DOCTEUR LOUSTE

*En témoignage de notre gratitude pour les
conseils qu'il a bien voulu nous donner.*

A Monsieur le DOCTEUR PINARD

*En remerciement pour le bienveillant ac-
cueil qu'il nous a réservé dans son ser-
vice.*

A Mademoiselle le DOCTEUR J. MOUNEYRAT

*En remerciement pour la contribution
qu'elle a apportée à l'étude du 802.*

A MES MAÎTRES DE STAGE

Monsieur le PROFESSEUR BESANÇON,
Monsieur le PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*),
Monsieur le DOCTEUR BABONNEIX,
Monsieur le DOCTEUR BAUMGARTNER,
Monsieur le DOCTEUR LESNÉ,
Monsieur le DOCTEUR PAGNIEZ,
Monsieur le PROFESSEUR GUILLAIN,
Monsieur le PROFESSEUR TEISSIER (*in memoriam*),
Monsieur le DOCTEUR MILIAN,
Monsieur le PROFESSEUR TERRIEN,
Monsieur le PROFESSEUR LEGUEU,
Monsieur le PROFESSEUR SÉBILEAU,
Monsieur le PROFESSEUR CLAUDE.

INTRODUCTION

En 1931, le Docteur Jacqueline MOUNEYRAT donnait dans sa thèse un aperçu de quelques nouveaux composés arsenicaux et bismuthiques parmi lesquels un dérivé arsenical trivalent : l'arsénomyl ou 802 Mouneyrat. Ce corps employé en solution stable pouvait être injecté par voie intra-musculaire, même à hautes doses, sans occasionner aucune douleur, et présentait, outre ces deux avantages, une toxicité beaucoup moins élevée que celle des autres arsénobenzènes d'emploi courant et une activité qui en faisait un médicament antisiphilitique de tout premier ordre.

Depuis lors, nous avons suivi les malades en traitement dans le service du D^r MILIAN, qui nous a inspiré le sujet de cette thèse ; nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner et pour le bienveillant accueil qu'il nous a toujours réservé.

Nous avons également suivi avec le D^r Jacqueline MOUNEYRAT les recherches sur le 802 faites dans le service du D^r LOUSTE. Le Docteur LOUSTE a expérimenté ce dérivé depuis son apparition en thérapeutique voilà trois ans et demi ; nous lui exprimons toute notre gratitude pour les enseignements qu'il a bien voulu nous donner. Nous remercions également le D^r PINARD qui

nous a permis de prendre des observations dans son service.

Depuis quatre ans d'emploi, plusieurs milliers de sujets ont été traités d'une manière suivie, et plus de cent soixante dix mille ampoules ont été injectées, ce qui permet de tirer maintenant des conclusions générales et de savoir ce qu'on est en droit d'attendre du 802.

Nous sommes reconnaissant au D^r MOUNEYRAT d'avoir bien voulu nous guider dans l'étude chimique et expérimentale du dérivé qui fait l'objet de cette thèse.

HISTORIQUE

La médication arsenicale est très ancienne ; les Grecs l'utilisaient déjà pour traiter les blessures et les maladies de peau. Il semble que dans l'antiquité ce sont les composés naturels de l'arsenic qui ont été utilisés, c'est-à-dire les sulfures : le réalgar et l'orpiment. DIOSCORIDE (78 après J.-C.), CELSE et GALIEN étendirent son usage aux toux opiniâtres, dyspnée, suppuration des organes respiratoires et l'administrèrent par la voie interne.

Au xvi^e siècle, on retrouve l'arsenic avec FALLOPE qui l'emploie dans la gangrène et les ulcères cancéreux. A la même époque, David de PLANISCAMP le prescrit par voie interne dans la syphilis.

En 1700, Adrien SLEVOGT, professeur à Iéna, publie un mémoire sur l'indication de l'arsenic dans la fièvre récurrente.

Au début du siècle dernier, on continue à administrer l'arsenic, toujours sous la forme de dérivés minéraux, seuls connus à cette époque, et associés généralement à l'iodure de potassium ou au biiodure de mercure.

Quant aux dérivés organiques, s'ils ont été entrevus pour la première fois par CADET, pharmacien militaire, qui découvrit la liqueur fumante qui porte son nom,

ils n'ont connu leur application que grâce à Armand GAUTIER qui découvrit la présence d'arsenic dans l'organisme et enrichit la pharmacologie d'un sel organique pentavalent : le cacodylate de soude (1898). Sur ses conseils, DAULOS l'utilisa dans certaines affections cutanées ; BROCC l'appliqua aux accidents syphilitiques rebelles au mercure (1901) ; en 1902, A. GAUTIER et A. MOUNEYRAT enrichirent la thérapeutique d'un sel pentavalent, le méthylarsinate de soude ou arrhénal, qui étudié par A. MOUNEYRAT dans sa thèse, se révéla peu toxique.

En 1905, THOMAS et BREINL utilisèrent le paraaminophénylarsinate monosodique (atoxyl), sel organique pentavalent découvert en 1863 par BÉCHAMP, et obtinrent de brillants résultats dans les trypanosomiasés et les spirilloses, mais avec des accidents nerveux graves, surtout optiques et acoustiques. Il est peu actif dans le traitement de la syphilis.

En 1908 apparut un nouveau sel organique pentavalent : le benzosulfoneparaaminophénylarsinate de soude (hectine) de MOUNEYRAT. EHRLICH étudiant les dérivés de l'acide oxyphénylarsinique découvrit en 1910 le premier arsénobenzène actif : le 606.

Dès lors, les arsenicaux trivalents devaient prendre le pas sur les pentavalents en raison de leur activité plus grande dans les spirilloses.

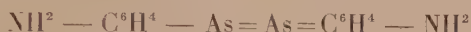
Rappelons que la fonction chimique arséno, découverte en 1881 par MICHAELIS, peut se représenter par la formule générale :



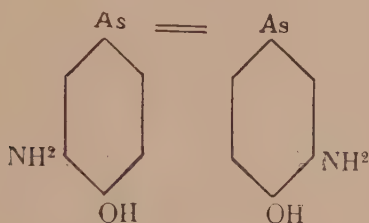
Les nombreux arsénos qui ont pu être réalisés se sont montrés très différents, tant comme activité que comme toxicité. C'est ainsi que l'arsénobenzol



et le diaminoarsénobenzol

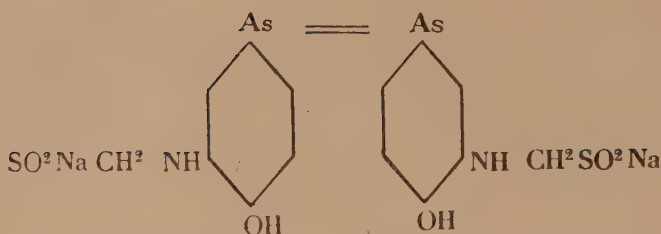


sont inactifs, alors que le diaminodioxyarsénobenzol (606)



est actif. Ce composé donna de bons résultats comme médicament d'attaque en syphilis primaire, mais il présentait de graves inconvénients : une toxicité élevée, un emploi délicat et dangereux en raison de son insolubilité et de l'alcalinisation qui devait être pratiquée au moment de l'injection.

EHRLICH modifia par la suite (1912) l'arsénobenzol en fixant sur le radical aminogène de nouvelles fonctions et obtint un composé soluble à froid et ne demandant pas d'alcalinisation, le dioxydiaminoarsénobenzol méthylènesulfoxylate de soude (néoarsénobenzol) :



Le Docteur MOUNEYRAT avait déjà indiqué en 1910, dans le *Journal de Médecine interne* d'octobre, les réactions chimiques conduisant à la préparation de ce dernier dérivé et du sulfarsénol et donné les formules de constitution de ces corps.

D'autres substitutions sur le radical aminogène donnèrent le galyl du Docteur MOUNEYRAT, dérivé phosphoré (1913).

En 1921, FOURNEAU reprit les travaux d'EHRlich sur les dérivés acétylés de l'acide oxyphénylarsinique ; dans les deux années qui suivirent, LEVADITI expérimenta le stovarsol étudié dans la thèse de MANOUX (Toulouse, 1923), ces corps appartenant à la série des arsenicaux pentavalents.

En 1923, JACOBS et HEIDELBERG essayèrent l'action du phénylglycinamide arsinate de soude (tryparsamide) (*The Journal of the American Medical Association*, mai 1923), sel pentavalent découvert par eux en 1919 qu'ils associèrent au mercure dans le traitement des syphilis nerveuses.

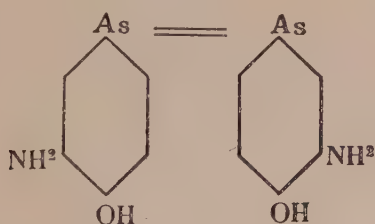
En 1931, le Dr MOUNEYRAT réalisa un nouveau composé trivalent actif beaucoup moins toxique que le néoarsénobenzol et présentant le double avantage de s'employer en solutions très stables préparées à l'avance

et d'être injectable par la voie intra-musculaire à *n'importe quelle dose* sans occasionner aucune douleur, alors que les autres composés trivalents ne peuvent s'injecter que par voie intra-veineuse en raison de la douleur qu'ils provoquent dans les muscles, malgré la grande quantité d'excipient et l'addition d'anesthésiques divers.

Généralités sur les arsénobenzènes

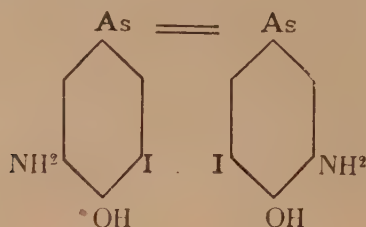
La chimiothérapie, méthode thérapeutique introduite lors de la découverte des dérivés arsenicaux, a pour but de réaliser à l'aide d'un agent chimique une action spécifique vis-à-vis d'un parasite donné.

Les arsénobenzènes doivent leurs caractères d'activité et de toxicité non pas à leur noyau benzénique, mais aux groupements et aux chaînes latérales qui y sont greffés ; longtemps on n'a accordé à ces chaînes latérales qu'un rôle antitoxique et solubilisant alors qu'en réalité l'activité en dépend. Ainsi, l'introduction dans le dioxydiaminoarsénobenzol



de chlore ou d'iode au lieu des deux atomes d'hydrogène du groupement benzénique augmente à la fois

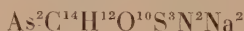
l'activité et la toxicité du dérivé. L'iodarsénoamino-phénol est très toxique.



C'est non seulement la nature des groupements nouveaux apportés au noyau, mais c'est encore leur disposition qui en fait varier les caractères thérapeutiques ; malgré l'obscurité qui règne encore sur les relations entre la constitution chimique des corps, leur toxicité et leur action physiologique ou parasiticide, un choix judicieux des substitutions dans les chaînes latérales a amené le Professeur MOUNEYRAT à réaliser le 802, qui tue le lapin à la dose de 0 gr, 40 à 0 gr, 45 par kilog, alors que le néoarsénobenzol qui a la même activité thérapeutique tue aux environs de 0 gr, 28 par kilog.

Caractères chimiques du 802

Le 802 est une poudre jaune clair titrant 15,5 à 16,5 % d'arsenic. Sa formule brute est



Il est soluble dans l'eau ; les solutions aqueuses ont une grande stabilité, un an environ ; elles sont neutres au tournesol. Elles ne sont précipitées ni par l'acide

chlorhydrique, ni par l'acide acétique ; additionnées de chlorure ferrique, elles donnent au début une coloration bleue, puis un précipité blanc ; ce précipité se solubilise au bout de plusieurs heures en même temps que se développe une coloration violette intense.

Toxicité

Pour étudier la toxicité du produit, on a procédé de la façon suivante : les injections ont été faites au lapin mâle et on a employé des produits de fabrication récente et des produits de préparation ancienne ; on a constaté la grande stabilité des solutions, leur toxicité ne variant pas pendant au moins un an. Cette qualité réalise un grand progrès sur les autres arsénobenzènes qui ne peuvent être présentés qu'en poudre en raison de leur grande instabilité.

Des injections ont été pratiquées par voie intra-veineuse et par voie intra-musculaire ; ces deux modes d'administration ont donné les mêmes résultats.

1° *La dose mortelle* est d'environ 0 gr, 45 par kilog, alors que le néoarsénobenzol tue aux environs de 0 gr, 27 par kilog. Les produits livrés sont supportés par le lapin à une dose d'au moins 0 gr. 40 par kilog.

Le lapin n° 45 que nous citons à titre d'exemple, pesait 2 k. 400 et a reçu 0 gr. 40 de 802 par kilog le 21 novembre 1932, par voie intra-veineuse, le produit datant de janvier. L'amaigrissement, suivi d'une rapide reprise de poids, a évolué de la façon suivante :

22 novembre 1932	2 k. 230
23 —	2 k. 180
24 —	2 k. 210
25 —	2 k. 300
26 —	2 k. 340

2° Des essais *d'intoxication lente* par de fortes doses de 802 répétées ont été pratiquées. Le lapin n° 43 a reçu une série d'injections intra-musculaires comme suit :

Date	Poids	Dose de 802
21 novembre 1932	2.000	0,15 par kg
22 —	2.200	
23 —	2.010	0,15 —
24 —	1.950	
25 —	2.000	0,15 —
26 —	1.980	
28 —	2.020	0,15 —
29 —	2.020	
30 —	2.020	0,15 —
2 décembre 1932	2.040	0,15 —
5 —	2.060	0,15 —
6 —	2.050	
7 —		0,15 —
8 —	2.080	
9 —	2.090	0,15 —
12 —		0,15 —
13 —		0,15 —
14 —	2.170	0,15 —
15 —		0,15 —
16 —	2.300	
19 —	2.260	0,15 —
21 —	2.270	0,15 —

L'animal a été sacrifié le 22 décembre 1932.

Action pharmacodynamique du 802

Il semble que les accidents graves, apoplexie séreuse, crise nitritoïde, observés après administration des différents dérivés arsénobenzoliques soient dus à une rupture d'équilibre vago-sympathique, cette théorie ayant été émise par le D^r MILIAN, et étudiée par les D^{rs} SKIVIRSKY et SCHMID dans leurs thèses. Ce dernier auteur a démontré que l'injection intra-veineuse de néoarsénobenzol amenait une chute considérable de la tension artérielle.

Le D^r SCHMID a renouvelé ses expériences avec le 802 employé aux mêmes doses que le néoarsénobenzol et par la même voie ; la tension artérielle est peu abaissée. Pour entraîner avec le 802 des modifications d'excitabilité du pneumogastrique, du splanchnique et du sympathique cervical, il faut des doses environ deux fois plus élevées qu'avec le néoarsénobenzol.

Etude expérimentale de l'activité thérapeutique

1° L'activité de l'arsénomyl ou 802 a été essayée sur des lapins infectés par le virus TRUFFI. Après avoir broyé aseptiquement dans du sérum physiologique le testicule d'un lapin déjà atteint par ce virus, on a injecté le produit du broyage dans le testicule d'autres sujets.

Les animaux ainsi inoculés ont été traités par une

injection intra-musculaire. Le 802 s'est montré actif à la dose de 0,03 à 0,04 par kilog. Après 24 heures, les tréponèmes ont toujours disparu ; très souvent en 18 heures on ne constate plus leur présence. En douze à dix-huit jours, les testicules reprennent leur apparence normale ; les réactions deviennent négatives rapidement. Le lapin semble stérilisé, la transmission ne se fait plus.

Le 802 ayant été administré à des lapins per os, son activité a été constatée par cette voie.

2° Des souris inoculées par notre souche de fièvre récurrente ont été stérilisées par une seule injection de 802, à raison de 0,0025 à 0,003 par 20 gr. d'animal.

Le 802 a été également employé dans la maladie du sommeil ; sur la souris, le produit s'est montré inactif ; mais, par contre, sur le lapin infecté par le trypanosome gambiense, il s'est révélé d'une activité comparable à celle du diaminodioxarsénobenzène diméthylènesulfonate de soude.

Elimination urinaire

Le Dr J. MOUNEYRAT a étudié le passage de l'arsenic dans les urines chez des malades qui ont reçu une piqûre de 802 sans traitement arsenical préalable. Ce passage est rapide : cinq minutes après l'injection, l'urine renferme déjà de l'arsenic ; après la piqûre, le maximum d'élimination dans la journée est situé entre la huitième et la dixième heure.

L'élimination urinaire a été étudiée également chez

des sujets qui venaient de recevoir des doses élevées de 802 totalisant 7 à 9 gr. Les urines ont été recueillies et analysées au cours des journées qui ont suivi la dernière piqûre. Le maximum d'élimination d'arsenic semble se faire entre le sixième et le huitième jour ; ensuite, la quantité d'arsenic diminue rapidement ; vers le treizième ou le quatorzième jour, l'arsenic existe en quantité infinitésimale dans la majorité des cas. Dans les jours qui suivent, il a pu être souvent décelé à l'état de traces.

Le Dr J. MOUNEYRAT a fait ces recherches en détruisant l'urine par l'acide sulfurique et l'eau oxygénée à 100 volumes. Le résidu de la destruction a été traité dans l'appareil de CRIBIER par le zinc et l'acide sulfurique dilué ; l'arsenic a été ensuite décelé au moyen d'un papier imprégné de bichlorure de mercure et sensibilisé secondairement par l'iodure de potassium. Cette méthode permet de déceler le centième de milligramme.

Présentation

Le 802 est présenté en solutions glucosées préparées d'avance dans des ampoules scellées renfermant un gaz inerte. Les doses sont de 0 gr. 30, 0,50, 0,70, 0,90, 1,05 et 1,20. Il existe également pour les enfants des ampoules dosées à 0 gr. 005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20 et 0,30 d'arsénomyl.

Ces solutions ayant une grande stabilité, un an en-

viron, leur mode de présentation évite l'inconvénient de la solubilisation extemporanée qu'exigent tous les autres arsénobenzènes utilisés en thérapeutique. Toutefois, le 802 se présente aussi sous forme de poudre, et si le médecin le désire, il peut préparer lui-même sa solution au moment de l'emploi.

Avantages du 802

Supériorité de la voie intra-musculaire

Au début de l'utilisation de l'arsénobenzol, on avait essayé les injections interstitielles ; il se produisit des réactions intenses : rougeur, gonflement, sphacèle ; aussi a-t-on été obligé de renoncer à cette technique et d'adopter la voie intra-veineuse. Plus tard, JEANSELME et POMARET firent de nouveaux essais avec des solutions glucosées, qui gardent encore une grande causticité.

Le néoarsénobenzol a été essayé aussi par la voie sous-cutanée ou intra-musculaire, avec addition de novocaïne. Les injections ainsi pratiquées étaient encore douloureuses et exigeaient plusieurs points d'injection pour les doses moyennes ; ces difficultés ont orienté l'arsénothérapie vers la voie veineuse, cette méthode constituant un perfectionnement technique, mais non thérapeutique. Ajoutons que cette méthode doit être employée avec prudence ; au cours des injections intraveineuses, surtout si les solutions sont concentrées, des accidents légers, tels que nodosités douloureuses, œdème

local et même œdème généralisé du bras peuvent arriver aux meilleurs opérateurs, l'injection d'une gouttelette en dehors de la veine passant facilement inaperçue. Une injection maladroite peut donner lieu à des accidents beaucoup plus graves : eschares, ulcérations très lentes à guérir, laissant des rétractions cicatricielles et des myoscléroses.

Pratiquement, le 802 est le *premier arsénobenzène qu'on puisse injecter dans le tissu musculaire sans causer aucune douleur* ; des malades traités antérieurement par des arsenicaux trivalents et qui se plaignaient de douleur après la piqûre ont constaté l'indolence complète des injections de 802 même à fortes doses. Il ne se produit jamais de nodosités ni d'accidents locaux d'aucune nature ; devenue indolore, l'injection intra-musculaire est une méthode de choix ; dans le *Concours Médical*, le P^r GOUGEROT faisait remarquer que « si, dans le traitement de la syphilis on emploie plus fréquemment les injections intra-veineuses arsenicales que les intra-musculaires, ce n'est pas parce que les premières sont plus actives, c'est tout simplement pour éviter la douleur aux malades ».

Le 802 apparaît dans les urines dès la première miction consécutive à l'injection intra-musculaire. Quant au rythme de l'élimination, il est un peu différent : au cours de nos observations personnelles, nous avons remarqué qu'un animal auquel on a injecté 0 gr. 20 de 802 par voie intra-veineuse rattrape en un jour le poids perdu pendant les vingt-quatre heures qui ont suivi l'injection, alors qu'un animal

ayant reçu la même dose par voie intra-musculaire ne revient au poids initial qu'après un délai de quatre à six jours ; on est donc amené à conclure que la durée de séjour du médicament est plus prolongée dans ce dernier cas.

Parallèlement à cette remarque, nous rappelons qu'EHRLICH a démontré la supériorité des injections intra-musculaires arsenicales sur les injections intra-veineuses au point de vue prophylactique : dans la spirillose des poules par exemple, il rendait l'animal réfractaire pendant quatre jours avec 0,05 cg. d'arsénobenzol intra-veineux par kilog., tandis que l'injection musculaire de la même dose assurait une protection de vingt jours. Au point de vue curatif, EHRLICH concluait également à la supériorité des injections intra-musculaires d'arsénobenzol sur les injections intra-veineuses, les premières assurant les résultats les plus décisifs et les plus durables.

Cliniquement, les injections intra-musculaires de 802 que nous avons pratiquées ont donné des résultats au moins égaux à ceux obtenus par injections intra-veineuses du même dérivé et des autres arsénobenzènes, aussi bien pour la cicatrisation des lésions et la négativation des séro-réactions que pour la durabilité des « guérisons ».

Emploi et posologie

Le 802 peut être injecté par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée.

Le procédé le plus recommandable consiste à pratiquer l'injection intra-musculaire profonde, dans la fesse, avec une aiguille suffisamment longue ; dans ces conditions, *l'injection est absolument indolore, à n'importe quelle dose*. Il nous est arrivé couramment d'injecter 1 gr. 05 et même 1 gr. 20 sans que les malades accusent la moindre douleur.

Autant que possible, les sujets traités restent à jeun au moins deux heures avant et deux heures après la piqûre. Expérimentalement, les lapins qui ont mangé avant l'injection, supportent des doses moins élevées que ceux qu'on a laissé jeûner. En recommandant aux malades de rester à jeun, on évite les petites troubles qui sont quelquefois observés après l'injection : nausées, inappétence. Cette précaution n'est pas rigoureusement indispensable, puisque certains malades ne l'observent pas et supportent bien le traitement.

Chez l'homme, il faut commencer d'emblée à 0 gr. 30, et injecter trois jours après 0,50. Les injections de 0,70 se font deux fois par semaine ; selon le poids et la résistance du sujet on peut les répéter plusieurs fois avant d'injecter la dose de 0,90 ; très souvent, nous n'avons injecté qu'une ampoule de 0,70 et nous avons administré ensuite au sujet 0,90 ; les injections de 0,90 se font tous les cinq ou six jours et se répètent trois à quatre fois ; le malade reçoit alors 1 gr. 05 ; cette dose peut être renouvelée deux à trois fois avec des intervalles de cinq à six jours. Chez les malades de poids élevé, on peut terminer la série en pratiquant tous les six ou sept jours une injection de 1 gr. 20 ; cette dose

est très bien supportée et peut être répétée deux ou trois fois.

Chez la femme, on emploie des doses moins élevées. Il faut arriver, comme chez l'homme, à injecter rapidement 0,015 par kilog ; on ne dépasse pas, en général, une dose de 1,05. La dose totale de 802 après une série est de 7 à 8 gr. selon le poids du sujet.

Chez l'enfant, on commence à injecter 0,003 à 0,005 par kilog de poids ; on élève progressivement les doses et on injecte rapidement 0,015 par kilog. Cette dose peut être dépassée ; il nous est arrivé couramment d'injecter 0,02 par kilog ; la dose totale de 802 après une série doit être d'au moins 0,10 à 0,12 de 802 par kilog.

Les doses de 802 employées sont plus élevées que celles de néoarsénobenzol, la progression des unités en néoarsénobenzol se faisant de 0 gr. 15 en 0 gr. 15 :

0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 1,05.

alors que les unités de 802 progressent de 0,20 en 0,20 :

0,30, 0,50, 0,70, 0,90, 1,05.

Nous avons adopté cette posologie, car le 802 est très bien supporté, et sa toxicité est, comme nous l'avons vu précédemment, moins élevée que celle du néoarsénobenzol. Il peut être injecté à des doses plus fortes que les autres arsénobenzènes d'emploi courant. D'ailleurs, cette posologie peut être modifiée selon l'avis du médecin si le sujet est peu résistant ou de poids relativement faible.

Rappelons que l'arsénomyl ou 802 contient 15,5 %

d'arsenic ; le néoarsenobenzol en renferme 19 à 20 % ; cependant, ces corps *n'agissent pas absolument par la quantité d'arsenic métalloïdique qu'ils renferment, mais en raison de la forme de leur molécule*. Les arsenicaux pentavalents qui renferment plus d'arsenic que les arsénobenzoliques sont cependant moins actifs. Expérimentalement, le 802 présente une activité égale à celle du 914.

Nous avons vu qu'il en est de même de la toxicité et que celle-ci dépend d'ailleurs des modifications apportées aux chaînes latérales, et non de la teneur en arsenic.

En ce qui concerne la marche générale du traitement, nous avons observé deux méthodes un peu différentes : Dans le service du D^r MILIAN, les malades ont été soumis à une progression rapide avec doses élevées, du type suivant :

0,30, 0,50, 0,70, 0,90, 1,05, 1,05, 1,05, 1,05.

Le D^r PINARD est également partisan des doses élevées.

Dans le service du D^r LOUSTE, les malades ont été soumis aux deux méthodes : aux doses fortes et doses moyennes, telles que :

0,30, 0,50, 0,70

cette dernière dose ayant été répétée, deux ou trois fois ; on terminait par trois à quatre injections de 0,90. Ces doses ont suffi à négativer les séro-réactions après une seule série dans plus de la moitié des cas et à cicatriser rapidement les lésions.

Cependant, nous croyons qu'il vaut mieux employer d'emblée des doses suffisamment élevées, le produit

étant bien supporté. Cette méthode s'impose dans les cas où il importe de frapper fort, particulièrement lorsqu'il s'agit de syphilides graves chez des sujets robustes sans tares viscérales, et surtout de chancres débuts, c'est-à-dire dans les quinze premiers jours, à une époque où le système nerveux et les viscères ne semblent pas encore envahis. Dans ces conditions, en effet, la réaction d'HERXHEIMER n'est pas à redouter. Il n'y a donc pas à hésiter entre les doses faibles qui risquent d'accoutumer le virus au médicament en le rendant arsénorésistant et les doses fortes qui réalisent le choc maximum et la sidération du tréponème. On est d'autant plus encouragé à appliquer cette méthode que le 802 présente une toxicité moins élevée que le néoarsénobenzol, ce qui diminue considérablement les risques d'accidents.

La technique des doses moyennes sera réservée aux malades ayant une atteinte viscérale ou nerveuse et dont il faut tâter la susceptibilité ; on l'appliquera aussi aux malades âgés ou fragiles, aux sujets intolérants aux médicaments, ou en déséquilibre endocrinien. Au cours du traitement, on surveillera la courbe de température. Nous verrons plus loin comment il convient d'interpréter cette courbe.

Entre chaque série de 802, on accordera au patient trois semaines de repos. Après les deux premières cures arsenicales d'assaut, on pratiquera une série d'un médicament mercuriel ou bismuthique. On reviendra ensuite à l'arsenic, en ne dépassant pas quatre séries de 802 par an.

ACTION DU 802 SUR LES ACCIDENTS SYPHILITQUES

Syphilis primaire

Le 802 est un médicament de choix pour le traitement d'attaque de la syphilis primaire. Les tréponèmes disparaissent de la sérosité du chancre en une moyenne de 24 à 48 heures ; souvent l'examen à l'ultra-microscope est déjà négatif le lendemain de la première injection (Observation n° 28.541, p. 38). Dès le deuxième ou troisième jour, le chancre perd ses caractères de spécificité pour devenir une plaie banale ; quand le malade vient recevoir sa deuxième injection, il n'est pas rare qu'on observe déjà une amélioration clinique, une atténuation des phénomènes inflammatoires et de l'œdème ; la réaction d'HERXHEIMER est rare. Sous l'influence des injections suivantes, la lésion s'assèche et l'épidermisation commence à se faire de la périphérie vers le centre ; lorsque le chancre est moyen elle est complète vers le dixième jour, le malade ayant reçu deux à trois injections. Parfois elle se fait en cinq jours (Observation HENRI, n° 37.473, p. 38) ; les chancres de très petites dimensions se cicatrisent en cinq à six jours ; les chancres à tendance ulcéreuse demandent parfois une quinzaine de jours. Si le chan-

cre se cicatrise rapidement, il est de règle que l'induration persiste quelque temps ; ce n'est qu'à la fin de la série que les tissus ont repris leur souplesse primitive ; à cette époque, le chancre a disparu, ou il ne reste à sa place qu'une macule rougeâtre qui lui survivra quelques jours ; dans certains cas, subsiste une cicatrice tenace. L'adénopathie qui accompagne le chancre disparaît après une série d'injections ; les ganglions perdent leur dureté dès les premières piqûres. La splénomégalie qui existe presque toujours, comme l'a fait observer le D^r LOUSTE, disparaît avec l'adénopathie.

Il arrive que le chancre s'accompagne de phimosis ; si celui-ci est peu accentué, la réduction en est possible au bout de cinq à huit jours ; mais lorsque l'œdème est considérable, comme chez le malade G. Roger, dont nous rapportons l'observation n° 7.397, p. 35, le phimosis peut mettre quinze jours à trois semaines à disparaître, et le chancre est depuis longtemps cicatrisé lorsqu'on peut découvrir le gland.

OBSERVATION I

B... Adrien, chauffeur, 32 ans, n° 7.405.

Entre à l'Hôpital Cochin, le 12 novembre 1932, porteur d'un chancre depuis un mois : l'érosion est ovale et mesure un demi-centimètre de long ; elle présente le signe du volet ; elle s'accompagne d'adénopathie inguinale double typique ; la rate est percutable. L'ultramicroscope est positif, le Wassermann et le Hecht sont entièrement négatifs.

Le 12 novembre 1932, le malade reçoit 0,30 de 802 ; le 15, 0,50 ; à cette date, le Wassermann et le Hecht sont positifs. Le 19, il reçoit 0,70 ; le 21, 0,70 ; le 25, 0,70. Le chancre est cicatrisé.

Le 2 décembre 1932, il reçoit 0,90 ; le 9 décembre 1932, 0,90 ; le 16, 0,90 ; le 23, 0,90 ; le 30, 0,90 ; le 6, janvier 1933, 1,05 ; le 13, 1,05. A partir du 30 décembre 1932, le Wassermann et le Hecht sont entièrement négatifs.

Dose totale reçue : 7 gr. 50.

Trois semaines de repos.

Le 3 février 1933, 0,50 ; le 10, 0,70 ; le 28, 0,70. Le Wassermann et le Hecht sont toujours négatifs. Le 10 mars 1933, 0,70, le 17, 0,90 ; le 24, 0,90 ; le 11 avril 1933, 0,90 ; le 21, 0,90 ; le 28, 1,05. Dose totale reçue 7 gr. 25.

OBSERVATION II

P... A., n° 7.667, 27 ans, cimentier.

Entre à l'Hôpital Cochin le 13 janvier 1932 pour une ulcération du frein à caractères spécifiques datant de dix jours. Dans les deux aines, il y a des ganglions durs, mobiles et indolores ; la rate est grosse. L'ultramicroscope est positif, le Wassermann négatif, le Hecht positif.

Le 14 janvier 1933, le malade reçoit 0,30 de 802 ; le 17, 0,50 ; le 23 et le 28, 0,70 ; le chancre est cicatrisé. Le Wassermann et le Hecht sont positifs. Le 3 février 1933 et le 17, 0,90, le 24, 1,05. Dose totale reçue, 5 gr. 95.

Après trois semaines de repos, W 00+ , H 00+ .

Le 17 mars 1933, 0,50 ; le 21 et le 28, 0,70 ; le 1^{er} avril 1933, le 14, le 21 et le 2 mai 1933, 0,90 ; le 9 et le 16, 1 gr. 05, 1,05. Dose totale reçue: 7 gr. 60.

Le Wasserman et le Hecht sont entièrement négatifs. L'adénopathie a disparu, ainsi que la splénomégalie.

OBSERVATION III

D... Jean, n° 7.619, 19 ans, livreur.

Vient à l'Hôpital Cochin le 5 janvier 1933 pour une ulcération du sillon balano-préputial de sept à huit millimètres de long présentant le signe du voilet. Ce chancre a un fond uni et propre ; il est rouge violacé et induré, il date de huit jours et s'accompagne d'adénopathie inguinale double à caractères spécifiques. La rate est grosse ; il y a des ganglions épitrochléens. La peau est intacte. L'ultramicroscope est positif, Wassermann positif, le Hecht négatif.

Le 6 janvier 1933, le malade reçoit 0 gr. 30 de 802. Le 10, 0,50 ; le 13, 0,70 ; le chancre est cicatrisé. Le 19 et le 24, 0,70 ; le 31, le 7 février 1933 et le 14, 0,90. Le 21 et le 28, 1,05. Dose totale reçue, 7 gr. 60. L'adénopathie inguinale a disparu. Le Wassermann et le Hecht sont négatifs.

Après trois semaines de repos, reprise du traitement.

Le 21 mars 1933, 0,30 ; le 28, 0,50 ; 0,50 le 4 avril 1933, le 11 et le 25, 0, 70 ; le 2 mai 1933, le 16 et le 30, 0,90. Dose totale reçue 5 gr. 60.

OBSERVATION IV

Le G. Policlinique Hillairet, n° 36.282, 34 ans.

Le malade vient consulter le 29 mai 1933 pour une érosion du gland de la dimension d'une pièce de cinquante centimes à caractères spécifiques. Adénopathie inguinale droite.

L'examen à l'ultra montre la présence de tréponèmes. Wassermann 0000. Hecht 0000.

Le 31 mai 1933, le malade reçoit 0,30 ; le 3 juin, 0,50. Quatre jours après le début du traitement le chancre est cicatrisé. Le malade reçoit trois injections à 0,70 et trois injections à 0,90. Il abandonne ensuite son traitement. Les réactions sérologiques sont restées constamment négatives.

OBSERVATION V

G... Roger, 23 ans, n° 7.397.

Vient consulter le 7 décembre 1932 à l'Hôpital Cochin pour un phimosis inflammatoire datant de quinze jours. L'œdème ne permet pas de percevoir s'il y a induration, mais on trouve des ganglions inguinaux bilatéraux de caractère spécifique. La ponction de l'un de ces ganglions ramène une gouttelette de liquide contenant des tréponèmes. Le Wassermann et le Hecht sont entièrement positifs (W + + + - H + + +).

Le 8 décembre 1932, on injecte 0,30 de 802. Le 11 décembre 1932, 0,50. Le 16 et le 22 décembre 1932, deux injections à 0,70. Le 22, on observe une grande amélioration du phimosis. Wassermann + + + et Hecht + + +. Le 27 décembre 1932, on injecte 0,70 ; le 3 janvier 1933, 0,90. A cette date, le phimosis a disparu, la verge présente un aspect normal.

Le 10 et le 17 janvier 1933, le malade reçoit 0,90. Le 24 et le 1^{er} février 1933, on injecte 1,05.

La dose totale de 802 reçue est de 7 gr. 70.

Le 1^{er} février 1933, le Wassermann et le Hecht sont entièrement négatifs 000. L'état général est excellent.

Après trois semaines de repos, le malade recommence une nouvelle série d'arsénomyl.

OBSERVATION VI

T... Henry, 18 ans, livreur, Polyclinique Hillairet, n° 34.346.

Vient consulter le 15 novembre 1932 pour de multiples érosions préputiales dont la première est apparue il y a environ un mois et demi. Lésions papulo-érosives, absolument indolores, chaque élément mesurant de cinq à huit millimètres de diamètre.

Lésions papulo-érosives buccales et anales.

Sur tout le corps et particulièrement sur le tronc, il existe une éruption papuleuse survenue depuis un mois.

Splénomégalie, présence de ganglions épitrochléens et inguinaux bilatéraux. Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Le 7 novembre 1932, le malade reçoit 0,30 de 802. Le 19, 0,50. Le 23 novembre 1932, 0,70 ; à cette date, les érosions ont disparu, l'éruption pâlit et s'affaïsse. Le 26 novembre 1932, le 1^{er} décembre 1932 et le 5, le malade reçoit 0,70. Le 12, le 19, le 26, le 3 janvier 1933 et le 9, on injecte 0,90.

A cette date, le Wassermann est 0000 et le Hecht 0000. Les adénopathies inguinales et épitrochléennes ont disparu. La dose totale de 802 est de 8 gr. 10.

Après trois semaines de repos, on reprend le traitement. Du 30 janvier 1933 au 20 mars 1933, le malade reçoit 0,30, 0,50, deux injections à 0,70, quatre à 0,90 et une à 1,05. La dose totale reçue est de 6 gr. 85. Le 20 mars 1933, les réactions sérologiques sont toujours négatives. L'état général est excellent.

OBSERVATION VII

F... Rémy, 25 ans, chauffeur, Polyclinique Hillairet, n° 36.182.

Le 16 mai 1933, érosion préputiale circulaire de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, datant de trois semaines ; la lésion est indurée, couleur chair musculaire. Adénopathie inguinale à caractères spécifiques. Splénomégalie.

Wassermann ++00, Hecht +000.

Le 16 mai 1933, le malade reçoit 0,30 de 802. Le 20 mai 1933, 0,50. Le 26 mai 1933, 0,70. A cette date, le chancre est épidermisé. Le 2 juin 1933, 0,90. Le malade abandonne son traitement. Le chancre était cicatrisé dix jours après le début de la cure.

OBSERVATION VIII

B... Adolphe, 37 ans, garçon de café, polyclinique Hillairet, n° 34.371.

Vient consulter le 25 octobre 1932 pour une érosion du gland siégeant près du frein, arrondie, de la dimension d'une pièce de 50 centimes, légèrement suintante, couleur chair musculaire, nettement indurée. La lésion remonte à quinze jours. Adénopathie inguinale gauche à caractères spécifiques. Splénomégalie.

L'examen à l'ultramicroscope est positif. Le Wassermann et le Hecht sont partiellement positifs 000+.

Le 25 octobre 1932, le malade reçoit 0,30 de 802. Le 28 octobre 1932, 0,50. Le 31 octobre 1932, 0,70, le 14, le 18 et le 25 novembre 1932, 0,90. Le 2 décembre 1932, 0,90.

A cette date, le Wassermann et le Hecht sont complètement négatifs 0000. La dose totale de 802 reçue est de 5 gr. 20.

Du 16 décembre 1932 au 21 mars 1933, le malade est traité par un dérivé bismuthique liposoluble. Le 19 mai 1933, on reprend le traitement par le 802, les réactions sont toujours négatives. L'adénopathie

inguinale avait disparu après une première série de 802.

OBSERVATION IX

L... Robert, n° 7.618, 36 ans.

Consulte à Cochon le 6 janvier 1933 pour une érosion ovalaire du sillon balano-préputial datant de trois semaines ; l'érosion est ovalaire, suintante, indurée, couleur chair musculaire. Elle s'accompagne d'une pléiade de ganglions bilatéraux. La rate est grosse. La peau et les muqueuses sont intactes. Le malade se plaint de céphalée et de chute spontanée des cheveux. L'ultramicroscope, le Wassermann et le Hecht sont entièrement positifs.

Le 6 janvier 1933, on lui injecte 0,30 de 802 ; le 10, 0,50 ; le 13, 0,70 ; le 17, 0,90 ; l'érosion est cicatrisée, la céphalée a disparu. Le 24 et le 31, 0,90 ; le 7 février 1933, et le 14, 0,90 ; le 21, 1,05. La dose totale reçue est 7 gr. 05. La chute est enrayée, le Wassermann et le Hecht sont négatifs.

Les cheveux repoussent. Trois semaines de repos.

Le 14 mars 1933, 0,30 ; le 17, 0,50 ; le 21 et le 28, 0,70 ; le 4 mars 1933, le 11 et le 18, 0,90 ; le 2 mai 1933 et le 9, 0,05. Dose totale reçue : 7 gr. 50.

Le Wassermann et le Hecht sont négatifs.

Trois semaines de repos. Le 30 mai 1933, 0,30 ; puis 0,50.

OBSERVATION X

V... Henri, Policlinique Hillairet, n° 37.473.

Le malade vient consulter le 17 octobre 1933, pour une érosion à caractères spécifiques du sillon balano-préputial ; cette érosion a les dimensions d'une pièce

de 50 centimes. Adénopathie inguinale bilatérale, dure, indolente. Cette érosion remonte à douze jours environ.

Wassermann 00++ et Hecht 00++.

Le 19 octobre 1933, on commence un traitement par le 802, le malade reçoit 0,30. Le 24 octobre 1933, 0,50, à cette date, le chancre est complètement cicatrisé, soit cinq jours après le début du traitement.

Du 30 octobre 1933 au 24 novembre 1933, le malade reçoit deux injections à 0,70, trois injections à 0,90 et une à 1,05. Dose totale : 5 gr. 95.

Le 1^{er} décembre 1933, Wassermann 0000. Hecht 0000. L'adénopathie a disparu.

OBSERVATION XI

Z... Marcel, Polyclinique Hillairet, n° 28.541.

Le 24 mars 1931 présente une érosion ovalaire du gland apparue il y a cinq jours. Cette lésion est indurée et présente tous les caractères du chancre syphilitique. Adénopathie inguinale double typique et splénomégalie.

L'ultra est positif, le Wassermann et le Hecht sont négatifs 0000.

Le 27 mars 1931, le malade reçoit 0,30 de 802 ; 24 heures après l'ultra est négatif. Le 31 mars 1931, 0,50 ; le 3 avril 1931, et le 7 avril 1931, 0,70. L'érosion est cicatrisée le 5 avril 1931, soit neuf jours après le début du traitement. Le 10 avril 1931, 0,50 ; le 14, 0,70, le 21, 0,50 ; du 24 avril au 22 mai 1931, le malade reçoit sept injections à 0,70. La dose totale est de 9 gr. 30. Le Wassermann et le Hecht sont toujours négatifs. A aucun moment, ils n'ont été positifs.

Après trois semaines de repos, le malade reçoit le 15 juin 1931 0,50. Du 24 au 3 juillet 1931, trois in-

jections à 0,70. Le 17, 0,50. Du 21 au 31 juillet 1931, quatre injections à 0,70. Le 7, le 11 août, deux piqûres à 0,50, le 14 et le 18 août 1931, deux piqûres à 0,70. La dose totale est de 8 gr. 30, les réactions sont toujours négatives.

Après un mois de repos, le malade reçoit le 18 septembre, 0,50 ; le 29 septembre, 0,70, le 6 et le 13 octobre, 0,90 ; le 20 et 27, 1,05 ; le 3 novembre, 1,20 ; les 10 et 18 novembre 1931, 1,05. La dose totale est de 8 gr. 40.

Le malade revient le 26 février 1932, les réactions sont toujours négatives ; il reçoit 0,30 ; le 29 février, 0,50 ; le 4 mars, 0,70 ; le 12, 1,05. Du 22 au 13 avril 1932, trois injections à 0,90 ; le 20, 0,70 ; le 27, 0,90. La dose totale reçue est 7 gr. 55.

OBSERVATION XII

L..., salle Bichat, n° 37.681.

Entre à Saint-Louis le 10 novembre 1933, porteur d'un chancre du sillon balano-préputial de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50, à base indurée avec adénopathie inguinale gauche à caractères spécifiques. L'examen à l'ultra-microscope de la sérosité du chancre montre la présence de tréponèmes ; le Wassermann et le Hecht sont partiellement positifs ; le 10 novembre, il reçoit 0,30 de 802 et une injection de B. S. M. Le 17, le 27 et le 2 décembre 1933, il reçoit successivement 0,30, 0,50 et 0,70. Le 2, il sort, sa lésion étant cicatrisée, il abandonne son traitement.

OBSERVATION XIII

H... E., 35 ans, papetier.

Entre à Saint-Louis, dans le service du Dr MILIAN le

2 mai 1933, pour une lésion de la verge datant de huit jours.

Ce malade qui était en traitement depuis un mois et demi pour un écoulement uréthral présente un œdème considérable de la verge avec aspect inflammatoire de la peau. Sur le méat, on trouve une érosion à base indurée, parfaitement ronde, nettement circonscrite. Dans le sillon balano-préputial, il y a une autre érosion diphtéroïde de la dimension d'une pièce de 2 francs.

Dans l'aîne gauche, grosse masse de ganglions rouge, dure, douloureuse, adhérent un peu à la peau.

L'examen de la sérosité du chancre à l'ultra-microscope montre la présence de tréponèmes de forme longue. Le Ducrey est négatif, l'auto-inoculation négative.

Le 4 mai 1933 le malade reçoit 0,30 de 802 W + + +

8	—	0,50
12	—	0,70
13	—	Erythème aux avants-bras et aux mains.
16	—	0,90
18	—	L'érythème n'est presque plus visible. La verge a un aspect normal.
20	—	1,05
24	—	1,05
25	—	W + + +

Le malade quitte l'hôpital.

OBSERVATION XIV

F... Antoine, 44 ans, manœuvre. Hôpital Saint-Louis, n° 29.631. Policlinique Hillairet.

Le 23 juin 1931, érosion ovale du sillon balano-préputial datant de quinze jours, la lésion mesure environ 8 millimètres dans son grand axe, elle est à base indurée, couleur chair musculaire. Adénopathie inguinale bilatérale à caractères spécifiques. Splénomégalie.

L'ultra est positif. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Le 23 juin 1931, le malade reçoit 0,30 de 802. Le 26 et le 30 juin, 0,70. Le 3 juillet, 0,70. A cette date, le chancre est cicatrisé, l'induration persiste. Le 10, le 17, le 21, le 24, 27, 31 juillet, 0,70. A cette dernière date, la cicatrice est souple, l'adénopathie inguinale persiste, la dose totale reçue est de 6 gr. 30.

Repos de quinze jours, le malade ne reçoit ensuite que trois piqûres. Le 18 août 1931, 0,30 ; le 21 et le 25, 0,50 et 0,70.

Le 21 août 1931, Wassermann 0000, Hecht 0000, l'adénopathie et la splénomégalie ont disparu.

Après trois mois d'absence, le malade reprend son traitement le 20 novembre ; malgré ce traitement insuffisant, Wassermann 0000, Hecht 0000. Du 20 novembre 1931 au 11 janvier 1932, le malade reçoit 0,30, 0,50 et onze piqûres à 0,70. Dose totale de 802, 8 gr. 50.

En avril 1932, on reprend le traitement. Wassermann 0000, Hecht 0000.

Le 8 avril 1932, 0,30 ; le 11, 0,50 ; le 15, 0,50 ; le 18, 22, 25, 0,90 ; le 28, 0,70 ; le 6 mai, 0,90 ; le 9 mai, 0,70. Le 13, 17, 20, 27, 0,90. Dose totale de 802 : 8 gr. 10. Wassermann 0000, Hecht 0000.

Le 23 septembre, les réactions sont toujours négatives. Le malade est soigné par un dérivé bismuthique lipo-soluble.

OBSERVATION XV

S..., 22 ans. Policlinique Hillairet, n° 36.502.

Le 3 octobre 1933, le malade vient consulter pour une érosion préputiale ayant les caractères d'un chancre syphilitique. Elle s'accompagne d'un gros œdème ;

cette lésion est apparue le 25 août. Adénopathie inguinale bilatérale. Splénomégalie.

Wassermann + + + +, Hecht + + + +. L'examen à l'ultramicroscope est négatif. On commence un traitement par le 802. Le malade reçoit 0,30, 0,50, deux injections à 1,05. Le chancre était cicatrisé au dixième jour. A la fin du traitement, Wassermann 0000. Hecht 0000.

Syphilis secondaire

A la période secondaire, la roséole est heureusement influencée par le 802, elle s'efface en huit à dix jours, quelquefois même en quatre ou six jours. Les éléments papuleux ou papulo-érosifs disparaissent dans le même délai ; quant aux syphilides pigmentaires, elles sont plus rebelles ; il arrive souvent qu'une série les atténue sans les effacer. Les céphalées et les angines guérissent très rapidement ; la chute des cheveux et des sourcils est généralement enrayée après trois ou quatre injections. A la fin de la série, les cheveux repoussent toujours. Les plaques muqueuses disparaissent en trois à quatre jours.

OBSERVATION I

F... Cyrius, 23 ans, chimiste, Policlinique Hillairet, n° 36.045.

Le 30 mai 1933, le malade présente une éruption datant de quatre jours, roséole du thorax et de l'abdomen. Les macules ont des dimensions variant de deux centimètres à deux millimètres. Il existe également sur le tronc des éléments papuleux infiltrés.

Sur le prépuce, on voit deux lésions papuleuses arrondies d'un demi-centimètre de diamètre, ces lésions sont apparues il y a huit jours. Il n'y a pas d'adénopathie ni de splénomégalie, Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Le 31 mai 1933, on injecte 0,30 de 802. Le 3 juin, 0,50. Le malade sort, les lésions se sont cicatrisées cinq jours après le début du traitement. Du 9 juin au 13 juillet 1933, le malade a reçu deux injections à 0,70, quatre injections à 0,90 et une à 1,05. La dose totale est de 6 gr. 85. Wassermann 0000, Hecht 0000.

OBSERVATION II

D... Henri, Polyclinique Hillairet, n° 37.338, 36 ans.

Le malade vient consulter pour des érosions anales présentant l'aspect de syphilides secondaires ; ces lésions sont apparues il y a deux mois. Splénomégalie. Alopecie en clairières apparue il y a trois semaines. Adénopathie cervicale.

Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Le 2 octobre 1933, le malade reçoit 0,30, trois jours après 0,50, ensuite trois injections à 0,70, les lésions anales sont cicatrisées dès le dixième jour, le malade reçoit trois injections à 0,90 et une à 1,05.

A la fin du traitement, les cheveux commencent à repousser, l'adénopathie cervicale et la splénomégalie ont disparu. Le 20 novembre, Wassermann 0 + + +. Hecht 0 + + +.

Le 8 décembre, on reprend une série par le 802. Le malade reçoit 0,30, 0,50, 0,70, deux injections à 0,90 et trois injections à 1,05. A la fin de cette série Wassermann 0000, Hecht 0000.

OBSERVATION III

Z... Dora, 19 ans, sans profession. Polyclinique Hillairet, n° 23.632.

Le 5 juillet 1932, la malade présente un Wassermann + + + + et un Hecht + + + +. Cette prise de sang est motivée par la présence de lésions syphili-

tiques secondaires chez son mari. Il n'y a pas de lésions cutanées. Elle reçoit une injection de sel bismuthique le 8 juillet 1932.

Le 15 juillet, traitement par le 802.

Du 15 juillet au 16 août, la malade a reçu 0,30, 0,50, 0,70, 0,70, 0,70, 0,70, et deux injections à 0,90. La dose totale est de 5 gr. 40. Le Wassermann est + + + + et le Hecht + + + + à la fin du traitement.

Du 21 octobre au 25 novembre, la malade a reçu 0,30, 0,50, trois injections à 0,70 et trois injections à 0,90. La dose totale reçue est de 5 gr. 60. Le Wassermann est 000+, Hecht 000+.

Le 6 janvier 1933, injection de bismuth lipo-soluble. Du 6 janvier au 30 janvier, la malade reçoit quatre injections. Le 3 février, à la demande de la malade, on reprend le traitement par le 802. Du 3 février au 8 avril 1933, la malade reçoit 0,30, 0,50, quatre injections à 0,70 et deux injections à 0,90. La dose totale est de 5 gr. 40. A la fin de la série, le Wassermann et le Hecht sont complètement négatifs.

OBSERVATION IV

B... Ali, manœuvre, 32 ans. Polyclinique Hillairet, n° 34.935.

Le malade rentre à l'hôpital le 7 mars 1933 pour une ulcération longue de deux centimètres et large de un demi centimètre, elle siège sur le bord droit de la langue à l'union du tiers antérieur et du tiers moyen, les bords sont taillés à pic, le fond est rouge, cette lésion est douloureuse. Dans la région sous-maxillaire droite, ganglions roulant sous le doigt. Splénomégalie. Sur la verge, présence d'une cicatrice étoilée. A l'examen à l'ultra de la lésion de la langue, présence de tréponèmes.

Wassermann + + + + . Hecht + + + + .

Le 13 mars 1933, le malade reçoit 0,30 de 802, le 16, 0,50, le 20, 0,70. Le malade sort le 27 complètement blanchi de ses lésions. Il abandonne son traitement.

OBSERVATION V

D... Maurice, 37 ans. Policlinique Hillairet, n° 35.613.

Le 4 avril 1933, le malade présente sur la face des syphilides papuleuses, papules rougeâtres infiltrées arrondies et mesurant trois à quatre millimètres de diamètre, elles sont très nombreuses et presque confluentes sur le front et les joues.

Syphilides papuleuses sur le tronc et les membres ; elles s'accompagnent de lésions psoriasiformes ; l'éruption est particulièrement intense sur les avant-bras où elle forme des placards cuivrés. Les muqueuses sont indemnes. Pas de cicatrice de chancre, adénopathie cervicale postérieure, épitrochléenne, inguinale. Mauvais état général.

Wassermann + + + + , Hecht + + + + .

Les réactions étaient négatives le 14 mars 1933, elles se sont montrées positives + + + + le 8 avril 1933. Le 22, 0,70. Le malade est déjà transformé, l'éruption a beaucoup pâli. Le 26 mai, 0,70. Le 29 mai, 0,90. Les lésions ont disparu. Du 9 juin au 30, le malade reçoit deux injections à 0,90 et deux injections à 1,05. Les adénopathies ont disparu. L'état général est bon, le malade a engraisé.

Le 10 juillet 1933, Wassermann 00 + + et Hecht 00 + + .

OBSERVATION VI

Z... Joseph, 32 ans, tailleur, Polyclinique Hillairet, n° 33.368.

Le malade a été soigné en novembre 1930 pour un chancre syphilitique et en juillet 1931 pour une éruption. D'après le malade, le traitement s'est réduit à quelques piqûres.

Le 21 juin 1932, lésions papuleuses du scrotum et du fourreau de la verge apparues il y a un mois et demi, ces lésions sont résistantes à la palpation. A cette date, le Wassermann + + + + et le Hecht + + + +.

Le 21 juin 1932, le malade reçoit 0,30 de 802. Le 24, 0,50. Le 27, 0,70. A cette date, les lésions ont complètement disparu, soit six jours après le début du traitement. Le 2 et le 5 juillet 1932, on injecte 0,70, le 8, le 18, le 22 et le 29 juillet, 0,90. A cette date, Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Après cinq semaines de repos, le malade reprend le traitement. Du 9 septembre au 30 octobre, le malade reçoit 0,30, 0,50, 0,70 et cinq injections à 0,90.

Le 30 octobre 1932, Wassermann, Hecht 0000.

Dose totale reçue après cette série 6 gr.

OBSERVATION VII

B... Louis, 40 ans, camelot, salle Bichat.

Entre en salle le 21 février 1933 pour une éruption généralisée. Roséole typique sur le thorax, l'abdomen et les membres ainsi que des lésions papuleuses. Plaques papulo-érosives de la langue. Amygdales augmentées de volume.

Le prépuce est infiltré, il aurait été le siège d'une érosion il y a deux mois.

Ganglions épitrochléens, splénomégalie. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Le 22 mars, le malade reçoit 0,30 de 802, le 25, 0,50. Le 30, 0,70. Le 3 avril, 0,70. A cette date, l'éruption est complètement effacée, ainsi que les lésions papulo-érosives de la langue, soit sept jours après le début du traitement.

Le 8 avril, 0,90. Le malade sort de l'hôpital et abandonne son traitement.

OBSERVATION VIII

C... Robert, 24 ans, employé. Policlinique Hillairet, n° 32.896.

Présente le 9 mai 1932, une roséole disséminée sur le tronc et le visage, s'accompagnant de syphilides papuleuses dont la plupart ne dépassent pas les dimensions d'une lentille. Sur la face, elles sont presque confluentes.

Amygdale gauche très augmentée de volume avec une érosion. Adénopathie sous-maxillaire du même côté.

Le 9 mai, on injecte 0,30 de 802. Le 13, 0,50. Le 17, 0,70. Le 23, 0,70. Disparition complète des lésions cutanées. L'amygdale présente un aspect normal, quatorze jours après le début du traitement. Du 30 mai 1932 au 2 juillet 1933, le malade reçoit trois injections à 0,70, deux à 0,90, deux à 1,05. La dose totale est de 8 gr. 20. Wassermann 00+ +. Hecht 00+ +. L'adénopathie sous-maxillaire a disparu, le malade a engraisé. L'état général est excellent. Après trois semaines de repos, reprise du traitement par l'arsénomyl.

Du 25 juillet au 9 septembre 1932, le malade reçoit 0,30, 0,50, 0,70, trois à 0,90, une à 1,05. La dose totale est de 5 gr. 25. Wassermann 0000. Hecht 0000.

Du 17 octobre au 2 décembre, le malade a reçu à nouveau 0,30, 0,50, deux à 0,70, trois à 0,90, une à

1,05 de 802. Dose totale 5 gr. 95. Wassermann 0000. Hecht 0000.

OBSERVATION IX

K... Dimitri, Polyclinique Hillairet, n° 31.092.

Le 17 novembre 1932, le malade est atteint d'alopecie en clairières, des cheveux et des sourcils apparue il y a deux mois. Adénopathie de la nuque. Adénopathie inguinale bilatérale à caractères spécifiques. Pas de cicatrice de chancre. Splénomégalie. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Traitement par le 802. Le 19 novembre, 0,30. Le 24, 0,60. Le 27, 0,70. Les cheveux cessent de tomber. Du 1^{er} décembre 1931 au 7 janvier 1932, le malade a reçu huit injections à 0,70 et une injection à 0,90. La dose totale est de 8 grammes. Les cheveux et les sourcils repoussent, la splénomégalie a disparu. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Repos de trois semaines. Le 12 février, reprise du traitement par l'arsénomyl.

Du 12 février au 14 février 1932, le malade a reçu 0,30, 0,50, cinq piqûres à 0,70 et trois à 0,90. La dose totale reçue est de 7 grammes. Après cette série, le Wassermann et le Hecht sont entièrement négatifs 0000.

OBSERVATION X

P... Denise, 18 ans, employée. Polyclinique Hillairet, n° 35.317.

Vient consulter le 10 février 1933 pour une alopecie en clairières des cheveux et des sourcils.

Adénopathie cervicale postérieure. Céphalée. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Traitement par le 802. Le 11 février, la ma-

lade reçoit 0,30. Le 13 février, 0,50. Du 17 février au 1^{er} mars, trois injections à 0,70. Le 3 mars, 0,90. A cette date, les sourcils repoussent, la chute des cheveux est complètement arrêtée. Du 10 mars au 24 mars, trois injections à 0,90. Dose totale 6 gr. 50. Le 4 avril, Wassermann 000+, Hecht 000+. La céphalée a disparu, l'état général est excellent. L'adénopathie cervicale persiste.

Après trois semaines de repos, reprise du traitement. Le 28 avril, Hecht 000+, Wassermann 000+. Du 5 mai au 25 juin, la malade reçoit 0,30, 0,50, deux injections à 0,70 et cinq injections à 0,90. Le 30 juin 1933, Wassermann 0000, Hecht 0000. Les cheveux et les sourcils ont repoussé abondamment, il n'y a plus d'adénopathie, l'état général est excellent.

OBSERVATION XI

M... Charles, 24 ans. Polyclinique Hillairet, n° 35.138.

Le malade actuellement traité pour une néphrite gonococcique vient dans le service du Dr LOUSTE, le 7 février 1933 pour de multiples érosions préputiales. Lésions papulo-érosives, deux d'entre elles sont de dimensions plus considérables, elles siègent sur le bord du prépuce et sur la face dorsale de la verge, elles datent de trois semaines, les autres érosions sont apparues dix jours plus tard. Adénopathie inguinale droite, splénomégalie. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Traitement par le 802. Du 13 février au 20 mars, le malade reçoit 0,30, 0,50, deux injections à 0,70, quatre injections à 0,90, une injection à 1,05. Les lésions ont disparu sept jours après le début du traitement. Le 20 mars, Wassermann 000+, Hecht 00+ +.

Après un repos d'un mois, le 24 avril 1933, Wassermann 0000, Hecht 0000. L'adénopathie et la splénomégalie ont disparu.

OBSERVATION XII

G... A., 25 ans, menuisier.

Entre à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du Dr MILIAN, le 20 mars 1933 pour une érosion préputiale couleur chair musculaire, de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50, indolore, reposant sur une base indurée. La lésion date de sept semaines et s'accompagne d'adénopathie inguinale droite à caractères spécifiques et de splénomégalie.

De plus, on découvre sur le thorax une roséole à macules lenticulaires, sur le fourreau de la verge des syphilides papulo-squameuses, au visage, aux membres, à la paume des mains et à la plante des pieds des macules légèrement squameuses.

Il y a des plaques érosives sur les lèvres, à la face interne des joues et à la langue. Les amygdales et les piliers sont rouge vif. Il existe une laryngite intense datant de dix jours et des ganglions mastoïdiens et occipitaux. Pas d'alopécie ni de céphalée.

Ultra négatif. Wassermann + + +.

Le 22 mars 1933, le malade reçoit 0,30 de 802

27	—	—	0,50	—
----	---	---	------	---

29	—	Le chancre est cicatrisé. Tous les éléments éruptifs sont effacés.		
----	---	--	--	--

Le 1^{er} mars 1933, le malade reçoit 0,70 de 802

6	—	—	0,90	—
---	---	---	------	---

11	—	—	0,90	—	Le malade sort avant la fin de la série.
----	---	---	------	---	--

OBSERVATION XIII

P..., 54 ans, manœuvre, n° 9, salle Saint-Louis.

Entre à l'hôpital Saint-Louis pour une éruption généralisée datant de six semaines. Examiné le 19 mars 1933, il présente une roséole confluyente à très grands éléments. On observe un livedo annulaire, et quelques éléments lichénoïdes aux aisselles et au cou.

Il n'y a pas de cicatrice sur la verge ; le chancre a passé inaperçu ; dans les deux aines on trouve plusieurs ganglions durs, mobiles, dont un de la grosseur d'une noisette. La rate est augmentée de volume.

W +

Le 22 mars 1933,	le malade reçoit	0,30	de 802	
27 —	—	0,50		
1 ^{er} avril 1933	—	0,70		
6 —	—	0,90	La roséole est effacée et les syphilides lichénoïdes ont disparu.	
11 —	—	0,90		
16 —	+	1,05		
21 —	—	1,20	P. L. {	Lympho 1,2
				Alb. .. 0,30
				B. W. 0
27 —	—	1,20		
		6,75		W + + +

A la fin de la série, l'adénopathie et la splénomégalie ont disparu.

OBSERVATION XIV

Z..., Polyclinique Hillairet, n° 36.407.

La malade vient consulter le 19 juin 1933, pour des lésions de roséole des avant-bras et des mains. Adéno-

pathie de la nuque. Wassermann + + + +, Hecht + + + +, Calmette + + + +.

Traitement par le 802. Le 19 juin, la malade reçoit 0,30. Le 23, 0,50. Les lésions maculeuses s'effacent. Le 26, 0,70. La roséole a disparu, soit sept jours après le début du traitement. Du 30 juin au 24 août, la malade a reçu deux injections à 0,70 et quatre injections à 0,90. La malade a reçu une dose totale de 6 gr. 30. A la fin de la série, le Wassermann est 0000, Hecht 0000. L'adénopathie a complètement disparu.

Du 9 septembre au 13 novembre 1933, la malade a reçu 0,30, 0,50, deux injections à 0,70 et six injections à 0,90. A la fin de la série, Wassermann 0000, Hecht 0000. L'état général est excellent, la malade a engraisé de trois kilos.

OBSERVATION XV

K... Paul, salle Bichat, n° 33.204.

Le malade entre à l'hôpital le 3 juin 1932 pour des plaques papulo-érosives péribucales et périanales, elles sont hypertrophiques. Plaques sur le prépuce et entre les orteils. Syphilides papulo-croûteuses de la nuque. Alopécie du cuir chevelu et des sourcils.

La rate est perceptible sur quatre travers de doigts. Il n'y a pas d'adénopathie. Le chancre a passé inaperçu.

Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Le 9 juin 1933, le malade reçoit 0,30 de 802, le 11, 0,50, les lésions papulo-érosives sont affaissées, elles sont beaucoup moins suintantes. Le 15, le malade reçoit 0,70 ; le 18, 0,70 ; à cette date, les lésions sont complètement cicatrisées, soit neuf jours après le début du traitement, le 25, le malade reçoit 0,70. Il sort de l'hôpital et abandonne son traitement.

OBSERVATION XVI

H... Julie, bonne à tout faire, 31 ans. Hôpital Cochin, n° 7.845.

Le 22 mars 1933, la malade présente une éruption généralisée prédominant à la poitrine et à l'abdomen. Syphilides papuleuses de la dimension d'une lentille, rouge cuivré, la base est infiltrée, elles sont apparues il y a dix jours.

Les muqueuses sont intactes. Le Wassermann + + + +, le Hecht + + + +. On commence un traitement par le 802.

Le 22 mars, la malade reçoit 0,30.

Le 27, 0,30. Le 31, 0,50. A cette date, les lésions sont disparues, neuf jours après le début du traitement. Du 4 avril au 28, la malade a reçu deux injections à 0,70 et deux injections à 0,90. La dose totale est de 4 gr. 30. Le Wassermann et le Hecht sont positifs + + + +. La série est insuffisante.

Le 16 mai, la malade reçoit 0,30 de 802. Le 23, 0,50. Le 30, 0,70. Du 6 au 27 juin, la malade reçoit trois injections à 0,90.

Le 5 septembre 1933, Wassermann + + + +, Hecht + + + +. Reprise du traitement par le 802. Du 5 septembre au 24 octobre, la malade a reçu 0,30, 0,50, 0,70, trois à 0,90, deux à 1,05. La dose totale est de 6 gr. 30. A la fin de la série, Wassermann 0000, Hecht 0000.

Syphilis tertiaire

En période tertiaire, il est des cas où l'on est particulièrement frappé de l'action du 802 en raison de l'ancienneté des lésions et de leur importance en étendue ou en profondeur ; c'est ainsi que les gommes ulcérées de F... Marie, n° 36.313 sont guéries en six jours après deux injections seulement ; le malade P... Eugène, n° 36.416 est méconnaissable après trois injections, tant ses lésions de la face sont affaissées ; rappelons les deux belles observations de gommes du nez communiquées à la Société de Thérapeutique le 9 décembre 1931 par les Docteurs LOUSTE et J. MOUNEYRAT. Ces deux malades sont guéries par une série d'arsénomyl de lésions ulcéreuses datant de plusieurs mois.

Certaines syphilis viscérales sont heureusement influencées par le 802. Dans bien des cas, les hépatiques supportent admirablement le traitement et sont très améliorés dans leur état général. Observation n° 7.983. Toutefois, une grande prudence doit être observée chez tout malade porteur de lésions hépatiques ou rénales et seule la technique des doses à progression douce doit lui être appliquée.

OBSERVATION I

M..., Polyclinique Hillairet, n° 39.080.

La malade vient consulter le 5 septembre 1933 ; elle présente dans la région épitrochléenne gauche une gomme de la dimension d'une noix dont le début remonte à deux mois ; cette gomme est ramollie à sa partie centrale, elle est ulcérée et on aperçoit une sécrétion gommeuse.

Sur le voile du palais, lésions ulcéreuses apparues huit jours auparavant. On commence un traitement par le 802. La malade reçoit du 22 septembre au 23 octobre, une injection à 0,30 une à 0,50, deux à 0,70 et quatre à 0,90. A la fin du traitement, les lésions de la voûte palatine sont cicatrisées. Dans la région épitrochléenne, la gomme s'est résorbée, il persiste une zone cicatricielle présentant en son centre deux petits orifices.

OBSERVATION II

F... Marie, Polyclinique Hillairet, n° 36.313.

Le 6 juin 1933, la malade présente sur le membre supérieur gauche des lésions gommeuses ulcérées prédominant sur l'avant-bras. Les ulcérations sont arrondies. Elles ont en moyenne un centimètre de diamètre, les bords sont taillés à pic ; sur l'avant-bras, ces lésions sont confluentes, elles ont un contour polycyclique.

Sur le bras droit, il existe plusieurs cicatrices de gommages antérieures, sur l'avant-bras, une petite nodosité indique la présence d'une gomme en voie de formation. Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Le 6 juin, la malade reçoit 0,30 de 802, le 12, 0,50. Les lésions sont complètement cicatrisées, la malade

est transformée six jours après le début du traitement. La nodosité a disparu.

Du 19 juin au 31 juillet 1933, la malade a reçu deux injections à 0,70 et quatre injections à 0,90. A la fin de la série le Wassermann est encore + + + + et le Hecht + + + +.

OBSERVATION III

G... Alexandre, 37 ans, Hôpital Cochin, n° 7.983.

Le malade est envoyé par l'Hôpital de la Pitié pour un traitement spécifique. Wassermann positif. Il est atteint d'une cirrhose syphilitique.

Le malade accuse une douleur sourde dans le côté droit ; cette douleur est augmentée par la pression sur l'hypocondre ; le foie n'est pas augmenté de volume, mais la rate est percutable. Pas d'ictère, ni d'ascite. Le malade se plaint de crises assez fréquentes de diarrhée, de diminution d'appétit et d'amaigrissement.

Traitement par le 802. Du 9 mai au 9 juin 1933, le malade reçoit 0,30, 0,50, deux à 0,70, une à 0,90 et deux à 1,05. Dose totale 5 gr. 20.

Amélioration de l'état général ; malgré ses lésions hépatiques, le malade a très bien supporté le traitement.

OBSERVATION IV

P... Eugène, Polyclinique Hillairet, n° 36.416.

Le malade est un syphilitique ancien. Il présente dans la région sous-maxillaire le 22 juin 1933 une masse bourgeonnante de 4 centimètres sur 3 cent. 5. Cette lésion siège à gauche à la hauteur de la commissure labiale ; à sa partie inférieure, elle est en forme de chou-fleur ; elle n'est pas ulcérée, le con-

tour de la lésion est polycyclique, dessiné avec netteté, la coloration est rouge foncé; la consistance est très ferme, elle n'adhère pas au plan profond. Une biopsie montre l'absence de néoplasme. Cette lésion serait apparue d'après le malade après une coupure de couteau de vitrier.

Sur tout le corps, larges nappes de psoriasis qui existeraient depuis dix ans, et n'auraient jamais disparu. Sur l'abdomen, cicatrice ronde chéloïdienne, sur le front, quelques éléments érythémato-papuleux.

Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Traitement par le 802. Le 29 juin, 0,30, le 3 juillet, 0,50, le 10, 0,70, le 17, 0,70. Grosse amélioration de la face, affaissement considérable de la masse bourgeonnante. Le 21, 0,30 seulement, le malade se plaignant de céphalée. Le 24, 0,50. Du 28 juillet au 8 septembre 1933, le malade a reçu trois injections à 0,70 et trois à 0,90. La dose totale est de 7 gr. 60. La face du malade est complètement transformée, la masse bourgeonnante s'est affaissée, la coloration est normale, il existe à sa place trois ou quatre sillons profonds. Sur le corps, les lésions psoriasiformes qui ne s'étaient jamais effacées auparavant ont complètement disparu. Wassermann 00 + +, Hecht 00 + +.

OBSERVATION V

B... Joseph, 43 ans, manœuvre. Hôpital Saint-Louis, n° 19 bis, salle Saint-Louis.

Ce malade, porteur d'un ulcère de jambe, est traité dans la salle depuis le 13 juillet 1932, par des cures alternées de 914, sel bismuthique liposoluble, 914, bismuth liposoluble. Ces quatre séries sont restées sans action sur les lésions; le Wassermann qui était resté longtemps positif s'est négativé.

Le 22 décembre 1932, il reçoit	0,30	de 802	
26 —	—	0,50	—
30 —	—	0,70	—
3 janvier 1933	—	0,70	—
8 —	—	0,90	— Amélioration.
13 —	—	0,90	—
18 —	—	1,05	—
24 —	—	1,05	—
30 —	—	1,20	—
5 février 1933	—	1,20	— L'ulcère est fermé
		8,50	W=0

Le 10 mars 1933, l'état de la jambe est stationnaire ; les téguments restent scléreux et cicatriciels.

Du 10 mars au 4 avril 1933, on injecte chaque jour 0,01 de cyanure de mercure.

Etat stationnaire. Wassermann négatif.

Le 3 juin 1933, il reçoit	0,30	
7 —	—	0,50
11 —	—	0,70
15 —	—	0,90
18 —	—	1,05
24 —	—	1,05 W. négatif

Sorti le 23 juillet. La jambe est en bon état.

Syphilis nerveuse

Les syphilis nerveuses sont généralement rebelles à tout traitement. Avec le 802 nous avons obtenu souvent des améliorations très appréciables, comme chez ce malade frappé d'hémiplégie et de névrite optique dont nous rapportons l'observation.

De même, le malade Georges P..., chez qui les diverses médications arsenicales avaient eu peu d'action, voit ses réactions se négativer dans le liquide céphalo-rachidien après injection de 802 et l'examen neurologique devenir normal.

Rappelons qu'il est très difficile de mettre en évidence l'arsenic dans les centres nerveux même après administration de quantités appréciables de 802. Chez des malades en traitement, l'arsenic n'a pas pu non plus être mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien. Il se peut que le 802 ne soit pas décelable à un moment donné par son arsenic métalloïdique ; or, il est pratiquement impossible de prélever une grande quantité de liquide, et surtout de renouveler la ponction à différentes reprises à des intervalles rapprochés.

En étudiant la toxicité du produit, nous avons constaté que le lapin 45 cité plus haut qui a reçu en un mois quinze injections de 0 gr. 15 par kilogramme, et a été sacrifié le lendemain de la dernière piqûre ne présentait pas à l'autopsie d'arsenic dans le cerveau.

OBSERVATION I

G... Elisa, 40 ans, Hôpital Cochin, n° 7.965.

La malade envoyée par le service d'oto-rhino-laryngologie de Laënnec présente des reliquats de paralysie faciale ayant rétrocedé spontanément. Lésions nasales. Biopsie sans précision, mais Wassermann et Hecht + + +.

La malade se plaint de céphalée ; elle est mariée, sans enfant. Le 9 mai, elle est hospitalisée, elle ne présente rien aux téguments, le cœur est normal, la tension artérielle est de 17-10. Réflexes achilléens normaux, patellaires un peu diminués, pupilles irrégulières, mais réagissant normalement à la lumière et à la distance. Poumons normaux ; dans les urines, présence de sucre, absence d'albumine.

A la face, légère modification de la mimique, reliquat de la paralysie faciale. Céphalée frontale. Névralgie de la région temporale droite.

A la ponction lombaire, liquide hypertendu, Wassermann 000, lymphocytes 2,4. Glycémie 2 gr. 45 pour 1.000.

Le 17 mai 1933, traitement par le 802. La malade reçoit du 15 mai au 30 juin, 0,30, 0,50, deux injections à 0,70 et cinq injections à 0,90. La dose totale est de 6 gr. 70. Le 21 juillet, Wassermann 0 + +, Hecht + + +. La céphalée a disparu. Le 21 juillet, reprise du traitement par le 802, la malade reçoit du 21 juillet au 5 septembre, 0,30, 0,50, 0,70, deux injections à 0,90 et deux injections à 1,05. La dose totale est de 5 gr. 40. L'état général de la malade est excellent. Wassermann 0 + +, Hecht + + +.

Du 26 septembre au 17 novembre 1933, la malade reçoit 0,50, 0,70, quatre injections à 0,90 et deux injections à 1,05. La dose totale est de 6 gr. 90. La face a un aspect normal.

OBSERVATION II

M... Georges, 29 ans.

Ce malade contracte la syphilis en octobre 1920. Il reste sans traitement pendant trois mois, puis reçoit une série de néoarsénobenzol avec des injections intermédiaires de cyanure de mercure.

En 1921, après deux mois de repos, il reçoit une série de même nature. Le W est alors négatif dans le sang. Il reçoit encore une série de cyanure, une de néoarsénobenzol, une de cyanure.

En 1922, après quatre mois de repos, le W est fortement positif dans le sang. Il reçoit une série de néoarsénobenzol après laquelle une ponction lombaire faite à Toulon montre un W partiellement positif dans le liquide céphalo-rachidien.

En 1923, il reçoit trois séries de néoarsénobenzol, avec deux injections terminales de 1,20 à chaque série. Le W. est négatif.

En 1924, il reçoit une série de néo-arsénobenzol et une de cyanure.

En 1925, quelques piqûres et suppositoires mercuriels. Le W. est négatif dans le sang. Chaque fois que le W. devenait positif, une série de néo-arsénobenzol le négativait pour plusieurs mois.

En 1926, le W. est fortement positif. Il reçoit une série de néo-arsénobenzol après laquelle il ressent de la fatigue, des malaises.

Une ponction lombaire est faite peu après, elle montre un W. fortement positif dans le liquide céphalo-rachidien. Il reçoit à New-York quatre ou cinq injections intra-rachidiennes de néo-arsénobenzol qu'on suspend en raison de céphalée. On remplace ce médicament par du bismuth et un dérivé arsenical pentavalent dont il reçoit vingt-quatre injections intra-rachidiennes. A ce moment-là, amélioration passagère.

En 1928, il séjourne vingt-cinq jours à l'hôpital pour être traité par la malariathérapie : il fait onze accès. Il maigrit de 10 kilogs, mais il va beaucoup mieux.

Il reçoit une série de néo-arsénobenzol après laquelle l'amélioration s'accroît considérablement ; le W. est partiellement positif dans le liquide céphalo-rachidien.

En 1931, nouvel essai de malariathérapie. Il reçoit une première injection antityphoïdique, une seconde de malaria. Il a trois accès en tout ; trois mois plus tard, le W. est négatif dans le liquide céphalo-rachidien.

En mai 1932, une nouvelle ponction lombaire montre un W. fortement positif avec réaction au benjoin colloïdal positive, 3,2 lymphocytes et 0,30 d'albumine.

L'état général est mauvais, le malade est asthénique, les réflexes des membres inférieurs diminués, les réflexes pupillaires normaux ; on constate une paralysie de la VII^e paire. Les autres organes sont normaux.

La T. A. est de 13-7.

A partir du 19 juin 1932, il reçoit du stovarsol sodique et de l'olbia.

Le 2 septembre, il a reçu douze injections de stovarsol ; il se sent mieux, les réflexes sont normaux, l'œil est normal, l'état général meilleur. Le W. et le H. sont négatifs dans le sang. Quant au liquide céphalo-rachidien, il revêt les caractères suivants : W. partiellement positif, 0,32 d'albumine, 5,1 lymphocytes.

Mis au 802, il en reçoit successivement 0,30, 0,50, 0,70, 0,70, 0,90, 0,90, 1,05, 1,05, soit au total 6 gr. 10.

La série se termine le 30 avril 1933. Le jour de la dernière injection, il éprouve une sensation de perte de connaissance et de légers troubles oculaires pendant vingt secondes, suivis d'insomnie.

Il reçoit du gardénal per os.

Le 25 mai, on reprend l'arsénomyl dont il reçoit 0,30 0,50, 0,70, 0,70, 0,90, 0,90 et 1,05.

Le 18 septembre, nouvelle série : 0,30, 0,50, 0,70, 0,70, 0,90, 0,90, 1,05 et 1,05.

La ponction lombaire montre un liquide normal.

Albumine 0,2 ; lymphocytes 1,6 ; Wassermann négatif ; Hecht négatif ; Benjoin normal.

L'état général est excellent et l'examen neurologique négatif.

OBSERVATION III

F... Joseph, manoeuvre, 45 ans. (Observation communiquée à la Société de Dermatologie).

A été examiné pour la première fois à la Policlinique Saint-Louis le 24 novembre 1931. Il était porteur depuis quinze jours d'une lésion érosive du sillon balano-préputial qui, d'après ses dires, serait survenue dix jours seulement après un rapport suspect. L'examen à l'ultra-microscope montre la présence de tréponèmes de forme longue à seize tours de spire, très immobiles.

Il n'y a aucun accident secondaire. Le Wass. est négatif.

D'emblée le malade suit un traitement intense et régulier : une série de néoarsénobenzol, une d'arquéritol, une de néoarsénobenzol, une d'oléobi. Le W. pratiqué à la fin de chaque série est toujours négatif.

Le 3 août, cinq jours seulement après la fin de la dernière série d'oléobi, sans aucun prodrome, le malade est atteint d'une perte complète de la vision de l'œil gauche. Il va consulter à Rotschild où l'on fait deux injections de cyanure. Trois jours après, la perception lumineuse de l'œil droit qui était diminuée devient nulle. Une cécité brutale s'est constituée en quelques

jours ; le service d'ophtalmologie de Saint-Louis constate le 9 août une perte complète de la perception lumineuse due à une névrite optique ayant l'aspect d'une névrite syphilitique. Il entre le lendemain à l'hôpital.

L'amaurose est à peu près complète. Le malade ne peut pas distinguer le jour de la nuit. Les pupilles sont en légère dilatation, ne réagissant ni à la lumière, ni à la distance. Il n'y a pas de paralysie de la musculature externe.

Le W. est encore négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, qui présente cependant une légère réaction lymphocytaire (six éléments par mm³).

En dépit du traitement par des injections quotidiennes, de 0,01 de cyanure d'hydrargyre, le 3 septembre, un mois exactement après le début de la névrite optique, on constate une hémiparésie gauche avec troubles sensitifs et survenue sans signes fonctionnels, prémonitoires.

Un traitement par le néoarsénobenzol à injections rapprochées est alors entrepris concouramment à la cure mercurielle. Malgré cela, le 15 septembre, l'hémiplégie est complète avec abolition des réflexes crémastérien et abdominal gauche. L'hémi anesthésie est totale. La face paraît à peu près respectée.

Cette hémiplégie suit son cours habituel, elle évolue progressivement vers la spasticité, avec exagération des réflexes tendineux, clonus du pied et de la rotule.

L'état oculaire est presque stationnaire ; le malade déclare percevoir une lueur, distinguer des ombres, mais la vision des objets reste nulle. L'examen du fond de l'œil, pratiqué le 4 octobre, montre une papille blanche à contours nets à droite, flous à gauche, avec, des deux côtés, vaisseaux rétrécis, artères surtout.

Le 12 janvier 1933, nous avons continué le traitement par le cyanure (0,01 tous les jours jusqu'au total

de 100 piqûres) et ensuite par les injections de 802 dont il a reçu à ce jour en dernier lieu trois fois 90 et trois fois 105, en attendant les doses suivantes de 120.

Grâce à cette thérapeutique, il peut aujourd'hui se lever et marcher ; enfin, il voit clair, car il compte les doigts de la main et il peut lire les gros titres des journaux.

Action du 802 sur les séro-réactions

L'action du 802 sur les séro-réactions est analogue à celle du néoarsénobenzol. Il convient de considérer la période de la maladie, car, à doses égales, il est beaucoup plus facile de rendre négatif le Wassermann positif d'une syphilis jeune que celui d'une syphilis âgée, et les difficultés augmentent avec l'âge de l'infection.

En présence d'un chancre syphilitique datant de moins de quinze jours, alors qu'on est encore en période présérologique, on peut s'attendre à voir les réactions rester contamment négatives sous l'influence du traitement d'attaque ; ce n'est qu'exceptionnellement qu'elles deviennent positives après les premières injections pour se négativer à la fin de la série.

Lorsque le chancre s'accompagne de séro-réactions positives au début du traitement, ce qui est le cas le plus courant, ces réactions sont négatives à la fin de la première série, à de très rares exceptions près ; elles restent négatives par la suite si le traitement est convenablement suivi.

Quand le malade a attendu l'éclosion des accidents cutanéomuqueux secondaires pour se faire traiter, le

Wassermann est en pratique constamment positif ; dans un tiers de ces cas environ, les séro-réactions se négativent à la fin de la première série ; dans un autre tiers, elles restent à ce moment partiellement positives et demandent une deuxième série pour disparaître. Les autres enfin ne cèdent qu'à la troisième série. Il en est de même chez les syphilitiques anciens ; toutefois, chez ces derniers, les séro-réactions sont un peu plus rebelles et quelquefois sujettes aux récidives.

Il est arrivé que des séro-réactions qui avaient résisté à plusieurs cures de bismuth ou à d'autres arsénobenzènes cèdent à une ou deux séries de 802, comme ce fut le cas pour le malade C... Fernand : ce malade s'était montré intolérant à un dérivé arsenical pentavalent et à un arsénobenzène intra-musculaire ; il a supporté le 802 qui a négativé le Wassermann.

OBSERVATION I

C... Fernand, 45 ans, employé. Policlinique Hillairet.

A contracté la syphilis en 1913. Le 26 mars 1931, plaques de léucoplasie commissuraire droite. Myosis, légère inégalité pupillaire. Réflexes pupillaires paresseux.

Le malade est traité par le néoarsénobenzol. Du 26 mars au 15 mai, le malade a reçu 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75 et quatre à 0,90. Les réactions qui étaient positives au début du traitement n'ont pas été négativées. Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Du 22 mai au 10 août, treize piqûres d'un composé bismuthique insoluble. Le 10 août, Wassermann

++++. Hecht +++++. Le 10 août, injection intra-musculaire d'un composé arsenical pentavalent qui détermine des nausées. Le 21 août, traitement par un dérivé arsenical trivalent intra-musculaire, du 21 août au 18, le malade reçoit 0,12, 0,18, 0,24, 0,30, ces quatre dernières injections ont été suivies de phénomènes d'intolérance : fièvre, tremblements. On abandonne ce traitement.

Le 9 octobre 1931, reprise du traitement bismuthique. Du 9 octobre au 18 février 1932, le malade a reçu dix injections. A la fin de la série, Wassermann +++++. Hecht +++++.

Le 12 février, reprise du traitement par un composé arsenical pentavalent intra-musculaire ; on commence par une demi-ampoule, on injecte ensuite une ampoule entière. Du 12 février au 3 mai 1932, le malade a reçu treize piqûres, cette fois, le traitement est bien supporté, mais le Wassermann reste +++++. Hecht +++++.

Le 20 mai, traitement par le 802. Du 20 mai au 8 juillet, le malade reçoit 0,30, 0,50, six injections à 0,70 et deux à 0,90, une à 1,05. Dose totale 7 gr. 85. A la fin de la série, Wassermann +++++, Hecht +++++. Le traitement a été très bien supporté.

Du 9 septembre au 28 octobre 1932, le malade reçoit 0,30, 0,50, deux à 0,70, une à 0,90, trois à 0,70, une à 0,90. Dose totale 6 gr. 10. Cette fois, Wassermann 000+. Hecht 000+.

Du 16 décembre 1932 au 3 mars 1933, le malade reçoit douze piqûres de bismuth lipo-soluble. Wassermann 000+. Hecht 000+.

Du 27 mars au 28 avril, le malade reçoit 0,30, 0,50, quatre injections à 0,70 et deux à 0,90 en même temps qu'un dérivé bismuthique aqueux intra-musculaire. A la fin du traitement, Wassermann 000+. Hecht 000+.

Après trois semaines de repos, Wassermann 0000, Hecht 0000.

Hérédo-Syphilis et 802

Des injections de 802 ont été aussi faites à des petits hérédo-syphilitiques ; les malades ont toujours bien supporté le médicament, qui s'est montré très actif ; nous signalons en particulier l'observation Georges D... ; ce petit malade qui présentait une kératite interstitielle a eu une amélioration remarquable à la suite d'un traitement par le 802.

OBSERVATION I

Observation communiquée par le Docteur GUÉX :

Georges D..., 5 ans ; les parents ont contracté la syphilis en 1925. Traités d'une façon peu régulière avant la naissance de l'enfant en 1927.

La mère est soignée depuis janvier 1932 assez régulièrement par un arsénobenzol intra-musculaire.

L'enfant est né à terme pesant 3 k. 750. Poids du placenta ignoré. Facile à élever. Ne présente aucun signe apparent d'hérédo-syphilis. Rate non palpable, appendice xyphoïde normal. Dentition normale. A parlé et marché de bonne heure.

Le 9 janvier 1933, kératite interstitielle bilatérale constatée par le Docteur BOLLACK. L'examen de sang indique Hecht + + +. Kahn + + +.

L'enfant est traité par un arsénobenzène intra-musculaire. Il reçoit 0,03, le 9 janvier, 0,06, le 12 janvier. Cette dernière injection est suivie de vomissements et d'épistaxis (ceux-ci à vrai dire n'ont pas grande valeur, car l'enfant y est souvent sujet).

Le 16 janvier 1933, on injecte 0,09. La vision est toujours entièrement abolie. A la suite de sa piqûre, l'enfant est pris de tremblement, frissons, sensation de chaleur intense, nausées pendant plusieurs heures. Malgré cela, on continue le traitement, l'enfant reçoit 0,12, le 24 janvier et 0,18 le 31. Mais chaque injection, assez douloureuse sur le moment, s'accompagne de fièvre, de tremblements, de vomissements ; si l'état des yeux n'était si grave, on aurait du mal à convaincre la mère de continuer le traitement.

On décide d'essayer le 802 (Arsénomyl). L'enfant reçoit 0,20, le 6 février. Il ne bouge pas pendant l'injection et n'accuse aucune douleur ensuite. Lorsque sa mère le ramène le 10 février, il réclame lui-même ce médicament qui ne lui a pas fait mal ni donné de malaises. Il reçoit successivement 0,30, 0,30, 0,35, 0,40 de 802 du 6 février au 2 mars 1933.

Après trois semaines de repos, la série est reprise le 23 mars, la kératite est extrêmement améliorée. On reprend le 802 aux doses de 0,10, 0,15, 0,20, 0,30, 0,30 et 0,40, 0,40 0,40 du 23 mars au 1^{er} mai 1933.

La vision est redevenue normale. L'examen du Docteur BOLLACK est très satisfaisant.

Une troisième série est reprise le 10 juillet, l'enfant reçoit 0,10, 0,20, 0,30, puis il abandonne son traitement.

OBSERVATION II

L..., 12 ans et demi. Hôpital Cochin, n° 7.600.

L'enfant se plaint de céphalée et de troubles de la vue. Rate percutable, ganglions sus-épitrochléens. On constate un élargissement de la base du nez et la présence d'une glossite fissuraire. Absence d'appendice xyphoïde.

L'enfant est né à terme, il a marché à un an et parlé précocement. Il souffre chaque année de bronchite, il a présenté une chorée à huit ans. Poids 40 kilos.

Le 13 janvier 1933, traitement par le 802. Du 13 janvier au 3 mars, le malade a reçu 0,10, 0,30, 0,40, 0,50, 0,50, 0,50, 0,60, 0,65. La dose totale de 802 est de 3 gr. 50. La céphalée a disparu, les troubles de la vue sont très améliorés. Bon état général.

OBSERVATION III

L... Suzanne, 16 ans et demi. Hôpital Cochin, n° 7.642.

Le 19 janvier 1933, la malade présente de la céphalée, de la myopie et une diminution de la vision. Splénomégalie et axyphoïdie. La malade est née à terme d'un père inconnu et d'une mère internée pour syphilis cérébrale.

Wassermann 0000, Hecht 0000.

Le 24 janvier, on commence un traitement par le 802, on injecte 0,30, le 27, 0,50, le 31 et le 3 février, 0,70, à cette date, la céphalée a disparu.

Du 7 février au 31 mars 1933, la malade a reçu 0,70, 0,30, 0,50, quatre injections à 0,70. A la fin de la série l'état général est excellent.

OBSERVATION IV

L... André, 7 ans. Policlinique Hillairet, service du Dr LOUSTE, n° 31.634.

Le petit malade a déjà fait deux séjours à la salle Bichat, du 6 janvier au 25 janvier 1932, du 25 février au 7 avril 1932, il entre à nouveau le 6 juin 1932.

A son entrée, il présente sur le tronc une éruption maculeuse de coloration rose jaunâtre. Le front est

olympien ; altérations dentaires portant sur les incisives supérieures et sur la première molaire supérieure.

Le 10 juin, injection de 0,06 d'un dérivé arsenical trivalent intra-musculaire. Le 13 juin, 0,12.

Du 18 juin au 16 juillet, le malade a reçu 0,05 de 802, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25. Il sort de l'hôpital le 16 juillet. A cette date, l'éruption a disparu. Le 19 juillet, le petit malade reçoit 0,30. Le 27, 0,30.

Après trois semaines de repos, on recommence une série de 802. Du 16 septembre au 21 octobre, le petit malade reçoit 0,05, 0,05 et trois injections à 0,10, il abandonne son traitement et ne le reprend que le 11 septembre. Il reçoit du 11 septembre au 20 novembre, 0,15, 0,20, 0,30, 0,40, 0,40, 0,50, 0,20, 0,30, 0,40. L'état général est excellent.

OBSERVATION V

Z... Madeleine, 10 ans. Hôpital Saint-Louis, n° 6.113. Service du Docteur MILIAN.

Le 24 janvier 1933, la malade présente des lésions d'onyxis et de péri-onyxis. La fillette a déjà été traitée en 1930 pour des lésions analogues.

La malade a le front bombé, les oreilles écartées, la voûte palatine ogivale, alopecie de la queue du sourcil, incontinence nocturne d'urine. Wassermann négatif chez l'enfant et chez sa mère.

Les lésions actuelles remontent à trois mois. Tous les doigts sont plus ou moins atteints ; à l'index droit et au pouce gauche, l'ongle est particulièrement irrégulier et épaissi avec des raies profondes à la base tendant à l'éliminer. L'ongle du petit doigt est ramolli et jaunâtre sur sa partie radiale, il est très friable. L'ongle de l'annulaire gauche est indemne. On observe de petites papules péri-unguéales.

Le 10 février, la matrice unguéale du pouce gauche est ulcérée profondément. Lésion kératosique de un centimètre sur un cent. 5 sur le bord de ce même doigt avec une pustulette dans cette kératose.

Le 14 février, traitement par le 802, 0,30, le 18 : 0,30 le 1^{er} mars, 0,50, le 7, 0,50, des bourgeons charnus se forment. Le 14, 0,70, le 20, 0,70, le 25, 0,70, croûtelles en voie d'élimination, le 30, 0,70. Dose totale de 802, 4 gr. 70. Les doigts sont guéris, encore un peu rosés.

Après trois semaines de repos, la malade reçoit un traitement bismuthique.

Grossesse et 802

Chez les femmes enceintes, le 802 a été bien supporté et a donné d'excellents résultats.

OBSERVATION VI

D... Andrée. Polyclinique Hillairet, n° 30.444.

Le 22 septembre 1931, la malade présente une roséole sur le tronc. Syphilides pigmentaires du cou de forme arrondie de un à deux centimètres de diamètre. Adénopathie inguinale gauche à caractères spécifiques. Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

La malade aurait reçu il y a cinq ou six mois un traitement dont elle ne peut préciser la nature, elle avait alors une éruption généralisée suivie de troubles oculaires pour lesquelles on lui a administré 25 injections intraveineuses à raison de trois par semaine.

Le 22 septembre, elle reçoit 0,30 de 802, le 25, 0,50. Le 2, 29, 0,70. Le 6 octobre, 0,70. Disparition de la roséole quatorze jours après le début du traitement. Du 9 octobre au 30, la malade a reçu six injections à 0,70

et une à 0,90. La dose totale est de 7 gr. 30. Wassermann + + + +. Hecht + + + +. Les macules pigmentaires persistent.

Après un repos de trois semaines, on reprend le traitement.

Du 21 novembre 1931 au 17 janvier 1932, la malade a reçu 0,30, 0,50, huit injections à 0,70, et trois à 0,90. La dose totale est de 9 gr. 10. Wassermann 00 + +. Hecht 00 + +. Au cours de cette série, les syphilides pigmentaires ont disparu.

Du 29 février au 6 mai, la malade reçoit une série de bismuth lipo-soluble. Wassermann 00 + +. Hecht 00 + +.

Du 25 juillet au 19 septembre, nouvelle série de bismuth, à la fin de cette série, Wassermann 000 +. Hecht 000 +.

Le 20 février 1933, la malade revient enceinte de deux mois et demi. Reprise du traitement par le 802. Du 20 février au 4 avril 1933, la malade a reçu 0,30, 0,50,, trois à 0,70 et quatre à 0,90. La dose totale est de 6 gr. 50. Après cette série, Wassermann 0000. Hecht 0000.

En juin, accouchement normal d'un enfant bien portant pesant 3 kil. 600. Placenta de poids normal.

Action du 802 dans certaines affections non syphilitiques

L'arsenic étant un médicament employé depuis l'antiquité contre différentes dermatoses, et remis en usage depuis l'introduction des arsénobenzènes en thérapeutique, il nous a paru intéressant d'étudier l'action du 802 dans certaines affections cutanées : des malades

atteints de psoriasis ont été améliorés et blanchis. (Observation P... Eugène, n° 36.416). Le blanchiement exige généralement une série d'injections ; nous rapportons deux cas de maladie de DÜHRING qui ont également cédé au traitement, avec amélioration de l'état général.

Enfin, le 802 expérimenté par les médecins coloniaux, s'est montré très actif dans la fièvre récurrente et dans le paludisme. Il semble donner de bons résultats dans la fièvre de Malte.

Signalons en passant les beaux résultats obtenus par le Docteur POUCHET-SOUFFLAND dans les adénopathies trachéo-bronchiques infantiles.

L'arsénomyl a donné de bons résultats dans le traitement du zona. Très rapidement après les premières injections, les douleurs diminuent, puis disparaissent, l'éruption vésiculeuse s'affaisse.

OBSERVATION VII

V... Joséphine. Policlinique Hillairet, n° 38.275.

La malade vient consulter le 23 janvier pour un zona thoracique apparu il y a dix jours, les douleurs sont très vives. On injecte 0,15 de 802 ; dès le lendemain, les douleurs ont beaucoup diminué, l'éruption s'affaisse. Le 26 janvier 1933, on injecte 0,30, après cette injection, les douleurs disparaissent complètement.

MALADIE DE DÜHRING

OBSERVATION I

G..., 57 ans. Policlinique Hillairet, n° 35.463.

La malade vient consulter pour une éruption du visage des mains et des avants-bras. OEdème considérable du visage prédominant aux paupières, croûtelles mellicériques. Ces lésions seraient apparues depuis de nombreux mois, elles seraient particulièrement importantes depuis l'emploi de pommades. La malade est soumise au régime, elle est purgée, on lui fait une piqûre de lait de 2 cc. intra-musculaire. L'œdème du visage augmente, de grosses vésicules apparaissent sur le visage.

Elle prend de l'hyposulfite par la bouche (trois cachets à 0 gr. 75) et de la théobromine. Il apparaît un furoncle et un anthrax du mollet droit, la malade a reçu du 27 mars au 10 mars, quatre piqûres d'euphoryl.

Deux placards bulleux sont apparus sur la joue gauche et sur la région présternale.

La malade reçoit du 13 au 28 avril, sept piqûres de stock vaccin.

Le 1^{er} mai, on observe une nouvelle poussée d'œdème des paupières. Sur le visage et les avants-bras, plaques érythémateuses et phlyctènes. Le diagnostic de maladie de Dühring est confirmé.

Du 1^{er} mai au 27, la malade reçoit onze piqûres de lait aux doses de 1 cc., 2 cc., 3 cc., 5 cc. Les bulles semblent s'affaïsser, mais le 8 juin, nouvelles poussées œdémateuses du visage s'accompagnant de bulles ; ces bulles laissent ensuite des croûtes épaisses. La malade se plaint de prurit, les lésions sont douloureuses.

Examen de sang : globules rouges 4.180.000 ; globules blancs 18.200. Polynucléaires : 58. Moyens mo-

nonnucléaires : 3. Grands mononucléaires : 1, lymphos : 36.

Le visage est très pâle.

Le 16 juin 1933, on commence un traitement par le 802. La malade reçoit une piqure à 0,10, une injection à 0,30 et six injections à 0,50. Après la série de 802, la malade est très améliorée, le prurit est calmé, les bulles ont séché, il n'y a pas de nouvelles poussées.

OBSERVATION II

Aub., 55 ans, chaudronnier, salle Saint-Louis, n° 18.

Le 13 mars 1933, le malade est hospitalisé dans le service du Dr MILIAN, pour une maladie de Dühring dont il est atteint depuis cinq ans ; la maladie évolue par poussées successives ; entre les poussées il s'écoule un intervalle de cinq à six jours pendant lesquels persistent toujours des lésions croûteuses.

Actuellement sur tout le tronc, larges placards plus ou moins inflammatoires et pigmentaires à contours polycycliques, avec des bandes périphériques rouge vif présentant de nombreuses lésions bulleuses. Les bulles sont de la dimension d'une pièce de deux francs. Au centre des placards, les bulles se sont aplaties, elles sont en voie de régression. Aux fesses, placards très enflammés ; à la face, lésions bulleuses récentes s'étendant jusque sur les paupières ; au front, placard inflammatoire légèrement infiltré ; aux oreilles, croûtes multiples.

La malade se plaint de douleurs et de cuissons très vives.

Le foie est un peu gros. Wassermann 0000.

Le 19 mars 1933, le malade reçoit 0,30 de 802, pous-

sée de bulles ; le 22, 0 gr. 70. Le 23, les bulles s'affaissent, quelques nouvelles bulles à la cuisse droite. Le 25, à la main droite. Le 27 mars, 0,90. Du 31 mars au 16 avril, le malade reçoit quatre injections à 1,05. Au cours du traitement, les bulles s'affaissent, l'état du malade s'améliore. Le 28, 0 gr. 50 de 802. Le 3 mai, 0,70. Le 3, 0,90. Le 13, 1,05 et le 18, 1,05. Cette dernière piqure s'accompagne d'une fièvre à 39°. La dose totale est de 10 gr. 30. L'épiderme continue à se nettoyer ; le 3 juin, aucune bulle nouvelle n'est apparue, le malade est encore asthénique et se plaint d'amaigrissement.

Tolérance de l'organisme à l'égard du 802

L'étude expérimentale du 802 ayant montré la toxicité relativement peu élevée de ce produit, on était en droit de s'attendre à une grande tolérance de la part des malades traités. Effectivement, depuis quatre ans que l'arsénomyl est employé, aucun accident grave n'a été observé. L'apoplexie séreuse ne s'est jamais produite ; quant à la crise nitritoïde, nous ne l'avons jamais observée personnellement, et un seul cas nous a été signalé par le Docteur J. MOUNEYRAT, cette crise fut d'ailleurs très légère ; il s'agissait d'une malade qui n'avait pu supporter auparavant une injection de 0,30 de néoarsénobenzol ; traitée ensuite par un dérivé trivalent intra-musculaire, elle s'était montrée également intolérante à 0,36 de ce médicament ; elle reçut alors 0,30, 0,50, 0,70, 0,70, 0,70 de 802. A la quatrième dose de 0,70, elle manifesta au bout d'une

de mi-heure de la rougeur de la face, du larmoiement, et fut prise d'une toux sèche ; elle n'avait aucune tendance syncopale, le pouls restait bon ; ces troubles durèrent une demi-heure, et tout rentra dans l'ordre.

Personnellement, nous n'avons jamais observé l'érythrodermie arsenicale si redoutable au cours des traitements par les différents dérivés arsénobenzoliques. Depuis quatre ans d'emploi, à l'Hôpital Saint-Louis, aucun cas ne nous a été signalé, en dehors de l'observation publiée par le Dr J. MOUNEYRAT dans sa thèse. Cette érythrodermie évolua en un mois vers la guérison. Il nous a été signalé une éruption bénigne purpurique à l'hôpital Cochin, éruption ayant évolué en quatre à cinq jours vers la guérison. Les seuls incidents que nous ayons notés jusqu'ici étaient bénins : c'étaient soit de la température à la fin de la cure, lorsqu'on atteignait des doses élevées, telles que 1,05 ou 1,20, soit de l'amaigrissement en fin de série, soit de la céphalée ou un état nauséeux, ces derniers phénomènes survenant le plus souvent chez des malades ayant reçu leur injection sans être à jeun. Ces cas, ont été exceptionnels, comparés au nombre très élevé de piqûres qui ont été pratiquées ; il est intéressant de noter combien le 802 a été merveilleusement supporté par des malades intolérants, non seulement aux arsénobenzènes, mais même aux autres dérivés arsenicaux pentavalents.

La malade B... Claire, chez qui on avait dû interrompre successivement le néoarsénobenzol et le cyanure de mercure, supporta admirablement bien deux

séries successives de 802 aux doses totales de 8,40 et 7,20.

Une autre malade, W... Catherine, n° 31.091 a supporté le 802, alors qu'elle ne tolérait pas un dérivé arsenical pentavalent.

OBSERVATION I

T... Germaine, femme de chambre, n° 7.934.

Se présente le 21 avril 1933, à l'Hôpital Cochin avec une érosion circulaire siégeant sur la petite lèvre droite et datant d'une quinzaine de jours ; la lésion est suintante et indurée ; dans l'aine droite, on trouve un ganglion de la grosseur d'une noisette, dur, mobile et indolent. Il n'y a pas d'accidents cutanés.

Le 21 avril, l'ultramicroscope, le Wassermann et le Hecht sont entièrement positifs.

La malade reçoit 0,15 de néoarsénobenzol, fièvre à 39° ; le 24, 0,30 ; fièvre à 39° et malaise ; le 27, 0,45 ; érythème scarlatiforme généralisé avec sensation de cuisson. Pas de prurit, fièvre à 39°5. Le 4 mai, 0,45 ; céphalée, malaise, température à 39°5.

Le 7 mai, elle reçoit 0,30 de 802 ; le 10, 0,50 , le 14 et le 20, 0,70.

La malade sort et elle abandonne son traitement, complètement blanchie. Elle a très bien supporté le 802.

OBSERVATION II

K... Catherine, 32 ans. Policlinique Hillairet, n° 31.091.

Le 11 novembre 1931, la malade présente des syphilides folliculaires apparues, il y a huit jours : les

éléments siègent surtout sur les bras et les avant-bras. Iritis de l'œil droit. Pas d'adénopathie. Pas de cicatrices de chancre, il n'y a aucune lésion sur les muqueuses.

Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Du 13 novembre au 11 décembre, la malade reçoit quatre injections d'un dérivé arsenical pentavalent, le traitement est mal supporté, la malade accuse des malaises, des nausées, de la céphalée après chaque piqûre.

Le 11 décembre, traitement par le 802, la malade reçoit 0,30. Du 15 décembre 1931 au 15 janvier 1932, la malade a reçu 0,50, six injections à 0,70 et deux à 0,90. L'éruption a disparu douze jours après le début du traitement.

La dose totale de 802 est de 6 gr. 80. La malade a très bien supporté son traitement, alors qu'elle ne supportait pas les dérivés pentavalents.

Repos de trois semaines. Le 4 février 1932, on reprend le traitement par le 802. Du 4 février au 17 mars, la malade a reçu 0,30, 0,50, quatre injections à 0,70, une à 0,90 et trois piqûres à 1,05. A la fin de cette série, le Wassermann et le Hecht sont complètement négatifs. La dose totale de 802 est de 8 gr. 35.

OBSERVATION III

B... Claire, 23 ans. Policlinique Hillairet, n° 31.864.

Cette malade antérieurement traitée en janvier pour un chancre syphilitique de la fourchette s'est montrée intolérante au néoarsénobenzol qui provoquait chez elle des vomissements et de la céphalée. Elle a été ensuite soignée en chirurgie pour bartholinite gauche.

Elle revient le 4 mai 1932, présentant au tiers inférieur de la face interne de la grande lèvre gauche une

érosion circulaire bien délimitée de cinq millimètres de rayon, de coloration rouge vif. Cette syphilide papulo-érosive repose sur une base très infiltrée qui contribue à lui donner un aspect chancriforme. Adénopathie inguinale bilatérale à prédominance droite.

La malade déclare que plusieurs érosions de ce genre ont fait leur apparition. C'était au début de petites taches prurigineuses blanchâtres qui rosissaient rapidement et disparaissaient en une semaine environ. Les premières d'entre elles étaient apparues au début d'une série d'injections pratiquées après un mois de repos, ce repos ayant été lui-même précédé d'un traitement nettement insuffisant.

Pas d'éruption cutanée. Splénomégalie.

Après une injection de néoarsénobenzol mal tolérée, la malade reçoit deux injections de cyanure qui provoquent de la diarrhée, des vomissements et des douleurs abdominales. On entreprend une série de 802.

Le 7 mai 1932, elle reçoit 0,30. Le 9, 0,50. Le 12, 0,70. Le 18, 0,70. L'érosion vulvaire était cicatrisée le 12. Du 23 mai au 11 juillet, la malade a reçu cinq injections à 0,70 et trois injections à 0,90. La dose totale reçue est de 8 gr. 40. Le Wassermann et le Hecht sont négatifs, 0000.

Du 19 septembre au 25 novembre 1932, la malade reçoit 0,30, 0,50, quatre injections à 0,70 et quatre injections à 0,90 de 802. La dose totale de 802 est de 7 gr. 20. Les réactions sont toujours négatives. La malade n'a présenté aucun trouble au cours du traitement par le 802.

OBSERVATION IV

A. Lag..., 41 ans, manœuvre. Policlinique Hillairet.
Vient consulter le 10 février 1932 pour des lésions

papulo-érosives du fourreau de la verge et du sillon balano-préputial. Ces syphilides remontent à une quinzaine de jours. Il n'y a pas d'adénopathie.

Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Le malade reçoit un dérivé arsenical pentavalent en injections intra-veineuses du 10 février au 2 avril. Les lésions ont commencé à céder à la troisième injection, mais les réactions sont toujours positives. Wassermann + + + + et Hecht + + + +.

Après un mois de repos, nouvelle série de ce même dérivé. A la fin de cette série : Wassermann + + + +, Hecht + + + +.

Après six semaines d'interruption, on entreprend une nouvelle série du même médicament. A la cinquième injection, le 10 février 1933, le malade se plaint d'une grosse réaction gastro-intestinale. On commence un traitement par le 802 qui est très bien supporté. Le malade reçoit 0,30, le 17 février, 0,50, le 24, 0,50, le 3 et le 10 mars, 0,70, le 17, le 24, le 31 mars et le 8 avril, 0,90. A cette date, le Wassermann 00 + +, Hecht 00 + +. Dose totale reçue 6 gr. 30. Cette série a été très bien supportée, elle a en partie négativé les réactions.

Contre-indications

Malgré la rareté des accidents survenus après administration du 802 et les caractères de bénignité qu'ils ont toujours revêtus, il importe de s'entourer de la plus grande prudence et de savoir interpréter les différents symptômes qui peuvent se présenter au cours du traitement.

C'est ainsi que la température du malade demande

à être suivie après chaque piqure. La fièvre du premier jour, presque constante à la première injection, s'atténue lors des injections suivantes ; elle semble être due à la destruction des tréponèmes par l'arsenic et fonction de l'intensité et de la généralisation de l'infection, ainsi que de l'activité bactériolysante du produit employé.

A la seconde injection, la température s'élève encore pour atteindre un chiffre moins élevé, et la troisième injection ne donne lieu à aucune élévation thermique. Il ne s'agit pas d'un phénomène d'intoxication, et il faut continuer le traitement. Mais il n'en serait pas de même si la fièvre se manifestait d'une manière constante ; le D^r MILIAN insiste particulièrement sur l'importance de ce signe : « Si la température prise toutes les trois heures, le jour de l'injection, dépasse 38°, il ne faut pas augmenter la dose ; si la température baisse lors des injections suivantes, on peut augmenter les doses. Un signe certain d'intolérance est l'augmentation du maximum de température le jour de l'injection et à chaque injection alors que la dose reste la même. Chez un tel patient, il peut être préférable de renoncer à la médication ».

Ce que nous avons dit de la fièvre est vrai également pour la céphalée, les vomissements, la diarrhée ; si l'un de ces symptômes se produit une ou deux fois, ou s'il y a seulement de l'inappétence ou un état nauséux passager, il n'y a pas lieu de s'alarmer ; on ne songera à suspendre le traitement que si ces phénomènes se renouvellent à chaque piqure. On se méfiera d'un

amaigrissement continu et progressif qui témoignerait d'un effort violent de l'organisme contre l'intoxication médicamenteuse. Normalement, les malades gagnent du poids au cours du traitement.

L'apparition de prurit commanderait l'interruption des piqûres, et devrait être considérée comme un signe avant-coureur d'érythrodermie ; malgré la très grande rareté de cet accident au cours du traitement par le 802, l'attention doit toujours rester en éveil et ne pas laisser échapper une congestion conjonctivale prémonitoire, des hémorragies muqueuses, un purpura ou une éruption prurigineuse à pointillé rouge. Signalons à ce propos que la même prudence doit être observée en présence de sujets dont le temps de coagulation ou le temps de saignement serait anormal.

Si un érythème toxique interdit tout traitement arsenical ultérieur, il faut savoir interpréter dans un sens tout différent, les érythèmes du neuvième jour que nous avons observé à plusieurs reprises et dont nous rapportons ici une observation.

OBSERVATION I

D... Maria, 24 ans. Policlinique Hillairet, n° 37.276.

La malade vient consulter pour un gros œdème de la grande lèvre droite. À l'examen, on constate des syphilides érosives du méat et de la fourchette. Adénopathie inguinale gauche indolore à caractères spécifiques. Ces lésions remontent à une dizaine de jours. L'examen à l'ultra-microscope montre la présence de tréponèmes.

Traitement par le 802 : la malade reçoit 0,30,

0,50, 0,70. Sept jours après le début du traitement, les lésions sont complètement cicatrisées.

Neuf jours après le début du traitement, après la piqure de 0,70, le lendemain du jour qui suit cette injection, la malade présente une éruption rubéoliforme située surtout sur le tronc et les bras. La malade présente 38°8 de température. La gorge est rouge. Dès le deuxième jour, la température tombe à 37°, l'éruption disparaît en trois jours.

Cinq jours après la première injection de 0,70, on reprend le traitement par le 802, la malade reçoit 0,30, cette piqure n'est suivie d'aucune réaction, ensuite on injecte 0,50, deux injections à 0,70 et cinq injections à 0,90. Le traitement est parfaitement supporté sans incident.

A la fin du traitement, les réactions positives au début deviennent partiellement positives.

Le Dr MILIAN a démontré que ce genre d'accidents n'est pas un signe d'intoxication, mais une manifestation de biotropisme microbien. Il a admirablement mis en lumière la pathogénie de ces érythèmes qui apparaissent du septième au douzième jour du traitement, presque toujours le neuvième jour, et peuvent revêtir différents types : scarlatiniforme le plus souvent, rubéoliforme, morbilliforme, urticarien, etc... Ils sont souvent précédés de fièvre assez élevée, de céphalée, quelquefois de phénomènes digestifs ; nausées, vomissements, diarrhée et s'accompagnant de phénomènes généraux intenses. Leur évolution est rapide, deux à cinq jours au plus. Ils sont souvent saisonniers, apparaissent quelquefois tour à tour chez différents mala-

des en traitement dans le même service et sont dûs à un réveil d'infection latente. En présence de ces érythèmes, on peut donc continuer le traitement arsenical.

Les érythèmes apparaissant à la fin de la série sont des érythèmes toxiques, ainsi que la plupart de ceux qui surgissent vers le deuxième ou troisième jour. Dans ce dernier cas, le diagnostic peut être extrêmement difficile ; d'une manière générale, ils sont plus prurigineux et sont plus du type érythème pointillé.

En ce qui concerne les syphilis viscérales, les contre-indications énoncées par EHRLICH au début de l'utilisation des arsénobenzènes apparaissent aujourd'hui comme trop rigoureuses. Comme l'enseignait en novembre dernier, le D^r LOUSTE dans ses leçons sur le traitement de la syphilis, les atteintes viscérales bénéficient largement du traitement arsenical ; dans les syphilis rénales, il fait précéder ce traitement d'une cure mercurielle ; il ne refuse pas non plus l'arsenic aux cardiaques, mais recommande de s'abstenir chez eux, ainsi que chez les sujets âgés de plus de 55 ans, d'injections intra-veineuses ; l'arséno-myol est donc indiqué chez de tels malades.

Les lésions hépatiques ne sont pas non plus une contre-indication formelle à l'emploi du 802. Nombreux sont les hépatiques qui dans le service du D^r MILIAN ont bénéficié du traitement arsenical ; nous rappelons à titre d'exemple les deux ictères dont les observations ont été rapportées à la Société de Der-

matologie le 12 mai 1932, par MM. MILIAN et BAUSAN. Nous avons fait usage de 802 dans des cas semblables; ainsi que chez des cirrhotiques à foie très atteint et dont certains étaient en même temps de grands éthyliques. Nous avons obtenu des améliorations très appréciables, et n'avons eu à déplorer aucun accident d'intolérance. Nous reproduisons l'observation suivante d'un malade éthylique qui a très bien supporté le 802.

OBSERVATION II

B... Antoine. Policlinique Hillairet, n° 35.670.

Le 21 mars 1933, le malade présente un chancre préputial de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, chancre à caractères spécifiques, adénopathie inguinale bilatérale.

Subictère des conjonctives, le malade présente un gros œdème, c'est un éthylique.

Wassermann 0000. Hecht 0000.

En raison de ces lésions hépatiques, le malade est soumis à un traitement par le bismuth lipo-soluble.

Du 24 mars au 26 mai 1933, le malade reçoit seize piqûres d'Olbia. Le chancre s'était complètement cicatrisé en une douzaine de jours.

A la fin de la série, le Wassermann est resté 0000, le Hecht 0000.

Du 19 juin au 28 juillet, le malade reçoit six piqûres de bismuth lipo-soluble, puis il abandonne son traitement. Il revient le 13 octobre présentant des lésions de syphilis secondaire généralisée. Lésions papulo-érosives du prépuce. Sur l'abdomen, lésions papulo-croûteuses, ainsi que dans le cuir chevelu, sur la face externe du bras gauche, lésion de la dimension d'une

pièce de dix francs, arrondie, recouverte d'une croûte. Douleurs osseuses des jambes et des bras. Adénopathies cervicale postérieure.

Wassermann + + + +. Hecht + + + +.

Le 16 octobre 1933, traitement par le 802, 0,30, le 20, 0,50, le 24, 0,70 ; à cette date, les lésions papulo-érosives ont complètement disparu ainsi que les lésions sur l'abdomen et dans le cuir chevelu, la lésion du bras gauche a considérablement diminué, elle s'est cicatrisée quatorze jours après le début du traitement. Du 27 octobre au 15 décembre, le malade a reçu une injection à 0,70, quatre injections à 0,90 et deux injections à 1,05. Le 15 décembre, Wassermann 000+. Hecht 000+. Après trois semaines de repos, le Wassermann est devenu complètement négatif, ainsi que le Hecht. Malgré les lésions hépatiques, le malade a très bien supporté le traitement.

Il semble bien que les accidents hépatiques qui peuvent se produire au cours du traitement appartiennent souvent à la catégorie des phénomènes biotropiques, c'est-à-dire des réveils d'affection latente, destinés à disparaître spontanément ou des exacerbations de lésions syphilitiques devant céder aux injections suivantes. Cependant, certains foies à lésions dégénératives très accentuées répondent au traitement arsénobenzolique par un ictère tardif dont la nature toxique semble indiscutable. Il est certain que les accidents de cette nature sont moins à redouter avec le 802 qu'avec les autres dérivés arsénobenzoliques, en raison de sa toxicité moindre, et de son mode d'injection.

Les malades chez qui la plus grande prudence devra être observée sont ceux dont le système endocrino-

sympathique est lésé, soit par la syphilis, soit par une autre affection. On se méfiera notamment des malades dont l'hypophyse, les surrénales ou le corps thyroïde sont touchés, car l'expérience montre que c'est chez eux que l'intolérance est la plus fréquente. L'excès ou la viciation des différentes hormones est capable de modifier l'excitabilité du sympathique et du para-sympathique et d'abaisser considérablement de ce fait la dose toxique du médicament. Il est donc important, avant d'entreprendre le traitement, de rechercher s'il existe des troubles sympathiques et de ne pas laisser passer par exemple un basedowisme fruste ; il vaut mieux, dans ces cas, renoncer à la médication arsenicale, l'arsenic trivalent étant un poison du système sympathique, comme l'a exposé le Dr MILIAN.

En résumé, le 802 semble être parmi les dérivés de l'arsénobenzol un des mieux tolérés.

CONCLUSIONS

1° Le 802, découvert par le D^r MOUNEYRAT, est un dérivé arsenical trivalent titrant 15 à 16 % d'arsenic, injectable par voie intra-musculaire, même à fortes doses sans occasionner aucune douleur ; il se présente en solution glucosée de stabilité d'un an environ en ampoules de 0 gr. 005, 0 gr. 01, 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 50, 0 gr. 70, 0 gr. 90, 1 gr. 05, 1 gr. 20. Il s'administre à doses croissantes.

Expérimentalement, sa toxicité est faible ; son activité thérapeutique constatée sur le virus Truffi est comparable à celle du néoarsébenzol.

2° Il cicatrise les chancres syphilitiques en huit à dix jours, les tréponèmes disparaissent de la sérosité en 24 à 48 heures.

Les accidents cutanés et muqueux secondaires s'effacent également rapidement ; le 802 cicatrise très rapidement les lésions tertiaires et donne souvent de bons résultats dans les syphilis nerveuses.

3° Les séroréactions à la période du chancre sont très souvent négativées après une seule série de 802. A la période secondaire, le Wassermann est négativé après une à trois séries ; chez les malades anciens les séro-

réactions sont souvent plus difficiles à négativer. Les résultats obtenus se sont montrés stables.

4° Le 802 est actif dans la fièvre récurrente, le paludisme. Il paraît donner de bons résultats dans le psoriasis, la maladie de DÜHRING, la fièvre de Malte.

5° Le 802 est généralement bien toléré ; dans bien des cas, il a pu être administré sans incidents à des malades qui ne supportaient pas les autres arsénobenzols et même des dérivés pentavalents.

6° Le 802 est bien toléré par les enfants et les femmes enceintes.

<i>Vu</i> : LE DOYEN :	<i>Vu</i> : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
G. ROUSSY.	L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Purpura, anémie plastique hémorragique post-arsénobenzolique (*Monde Médical*, 15 novembre 1926).
- AUTISSIER. — Accidents sanguins post-arsénobenzoliques (*Thèse*, 1931).
- BARBIER. — Arsenic, bismuth et mercure. 1921.
- BERTIN. — L'amino-arséno-phénol intra-musculaire. (*Thèse* 1922).
- BOUTÉLLIER. — Accidents cutanés des arsénobenzols (*Thèse*, 1920).
- BUIST. — A case of fatal hæmorrhagi purpura following administration of sulfarsenol (*Journal ro. Army Méd. Méd. Corp.*, London, 1925).
- COMBES. — *Arch. Dermatologie et syphiligraphie*, fév. 1929.
- DEBON. — Contribution à l'étude des accidents cutanés de l'arsénothérapie (*Thèse* 1919).
- DEBRAY. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 7 juil. 1933.
- DRAMEZ. — De la réaction thermique dans le traitement par l'arsénobenzol (*Thèse* 1919).
- FÉROUD. — Purpuras post-arsénobenzoliques (*Bruxelles Médical*, juin 1926).
- FOURNIER. — Traité de la syphilis.
- EHRlich et HATA. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles.
- GLEYS. — *Bulletin de l'Académie Méd.*, 24 mai 1927.
- GOLDSTEIN. — Le novar en injections sous-cutanées dans le traitement de la syphilis.

- GOUGEROT. — La syphilis en clientèle.
- LEFÈVRE. — Contribution à l'étude des phénomènes vasculaires consécutifs aux injections intra-veineuses arsenicales dans le traitement de la syphilis (*Thèse* 1919).
- LEREDDE. — Sur quelques accidents bénins, graves et mortels dûs à l'arsénobenzol (*Journal des Praticiens*, 18 janvier 1919).
- LEVADITI et YAMANOUCHI. — Séro-diagnostic de la syphilis (*Soc. Biol.*, 21 décembre 1907).
- LOUSTE et MOUNEYRAT. — *Soc. de Thérapeutique*, décembre 1931.
- LOUSTE. — Traitement de la syphilis (*Leçons à l'Hôpital Saint-Louis*, novembre 1933).
- *Bulletin de la Soc. de Dermato. et de Syphili-graphie*, juillet 1932.
- MAHOUX. — L'acétylarsan. (*Thèse Toulouse*, 1923).
- MILIAN. — L'arsénobenzène intra-musculaire (*Revue de Dermato. et de Vénér.*, mai 1933).
- Le biotropisme (*BAILLIÈRE*, Paris 1929).
- *Bulletin de la Société de Dermato. et de Syphili-graphie*, nov. 1932 et janv. 1933).
- MOUNEYRAT (J.). — Quelques nouveaux dérivés arsenicaux et bismuthiques (*Thèse* 1931).
- L'arsénomyl ou 802 Mouneyrat (*Revue Aristote*, mars 1932).
- De l'activité thérapeutique de l'arsénomyl (*Revue Aristote*, mars-avril 1933).
- MOUNEYRAT (A.). — L'arsenic organique (*Thèse* 1904).
- *Journal de Méd. interne*, 1910.
- De la toxicité du dioxy-diamino-arsénobenzol.
- NAPPEZ. — Les icères syphilitiques tertiaires et quaternaires avant et depuis la médication arsénobenzolique (*Thèse* 1919).

PÉRIN. — Contribution à l'étude de la médication arsenicale dans la syphilis (*Thèse* 1917).

POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies dans la syphilis (*Thèse* 1921).

POUCHET-SOUFFLAND. — *Progrès Médical*, juillet 1933.

SCHMID. — Contribution à l'étude pharmacodynamique du novarsénobenzol (*Thèse* 1932).

SKWIRSKY. — L'apoplexie séreuse post-arsénicale (*Thèse* 1930).

